

THESIS

MUNICH

1967

**Über die Wirkung
Cholesterinspiegel-senkender
Medikamente mit besonderer
Berücksichtigung der Nicotinsäure
und ihrer Derivate**

Gudula Wernecke

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ÜBER DIE WIRKUNG CHOLESTERINSPIEGELSENKENDER
MEDIKAMENTE MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER NICOTINSÄURE UND IHRER DERIVATE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudula Wernecke
aus Starnberg

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. M. Kiese
Tag der mündl. Prüfung: 10.1.1967

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
Allgemeines über die einzelnen Medikamente	1
TRIPARANOL	1
ESSENTIALE PHOSPHATIDE	3
NICOTINSÄURE	4
a) Die Wirkung der Nicotinsäure auf das Serumcholesterin	4
b) Nebenwirkungen der Nicotinsäure	5
c) Wirkung der Nicotinsäure auf das Gewebscholesterin	6
d) Über den Wirkungsmechanismus der Nicotinsäure	7
HEXANICIT ^R	8
LIPOCAPSUL ^R	9
RONICOL TIME SPAN ^R	9
VERSUCHE ZU DER WIRKUNG DER EINZELNEN MEDIKAMENTE	11
LANGZEITVERSUCHE	11
VERSUCHSVERLAUF DER EINZELNEN PATIENTEN	12
DISKUSSION	21
a) Merell 29 ^R und Essentiale Nattermann ^R	22
b) Hexanicit ^R und Lipocapsul ^R	22
c) Niconacid ^R und Ronicol time-span ^R	23
KURZVERSUCHE	24
Versuchsverlauf bei den einzelnen Medikamenten	25

	Seite
ZUSAMMENFASSUNG	27
LITERATURVERZEICHNIS	52
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Schon seit längerem ist bekannt, daß eine ganze Reihe von Krankheiten, wie z.B. der Diabetes mellitus, Nephrosen, Verschluß-Ikterus und auch die Arteriosklerose häufig mit einer Erhöhung des Serumcholesterinspiegels einhergehen. Die übrigen Lipotide scheinen sich wie Phosphatide, Neutralfette und Gesamtlipotide, gleichsinnig zu verhalten.

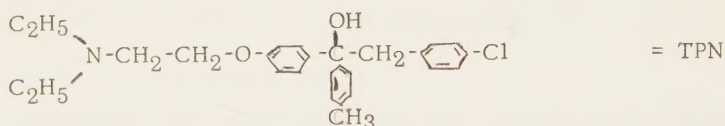
Das gehäufte Auftreten der Coronarinsuffizienz bei familiärer Hypercholesterinämie, ferner der Befund, daß der Cholesteringehalt arteriosklerotischer Gefäße um vieles größer ist als der normaler, unveränderter Gefäße gibt einen Hinweis für die Beziehung zwischen Hypercholesterinämie und Arteriosklerose (1). Obwohl nicht geklärt ist, in welchem Ausmaß eine Störung des Cholesterinstoffwechsels bei der Entstehung arteriosklerotischer Gefäßprozesse ätiologisch von Bedeutung ist, so kann sie doch wahrscheinlich den Krankheitsablauf beeinflussen. Es erscheint daher erstrebenswert, in der Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose eine Normalisierung des Lipidspektrums zu erreichen und es rechtfertigt den Versuch, einige der angebotenen Medikamente auf ihre lipidspiegelsenkende Wirksamkeit zu überprüfen.

Da diätetische Maßnahmen zur Senkung des Blutlipidspiegels schwer durchführbar und unzureichend sind, da ferner das gesamte Cholesterin des Körpers zum größten Teil endogen gebildet wird, lag es nahe, nach einer Substanz zu suchen, die die Biosynthese dieses Steroids auf irgendeine Weise hemmt.

TRIPARANOL

Im Jahre 1959 berichteten McKENZIE, BLOHM und Mitarbeiter erstmalig über eine die Cholesterinsynthese unterbrechende Substanz. Es handelt sich um das von PALOPOLI synthetisierte Triparanol, im Handel als Merrell-29^R bekannt (2), einem

1 - p- β (Diäthylaminoäthoxy) - phenyl 1 - (p-tolyl) - 2 - (p-chlorophenyl) äthanol



Strukturell ist diese Verbindung dem Chlorotrianisen, einem synthetischen Oestrogen, sehr ähnlich. Es fehlen ihm aber dessen femininisierende Wirkungen (3).

HOLLANDER untersuchte die cholesterinsenkende Wirkung dieses Präparates an 89 Patienten. 45 Patienten zeigten vor der Behandlung eine deutliche Hypercholesterinämie, mit Werten über 250 mg%. Bei einer Dosierung von 250 mg TPN täglich zeigten 80 % der Patienten eine Reduzierung des Serumcholesterins um 10 - 55 %. Je höher die Ausgangswerte waren, um so größer war die erzielte Wirkung, die gewöhnlich schon nach 5 - 10 Behandlungstagen eintrat.

Nach Absetzen der Therapie stiegen die Cholesterinwerte innerhalb von 2 - 8 Wochen wieder auf die Ausgangswerte an (3).

Eine Beeinflussung der Leberfunktion oder der Serumfermente wurde nicht beobachtet.

KNÜCHEL (4) fand bei mit TPN behandelten Patienten eine im EKG sichtbare Besserung pektangiöser Beschwerden, die parallel mit der Senkung der Serumlipide eintrat. Er nahm daher an, daß die frühzeitige klinische Besserung nicht auf die Rückbildung atheromatöser Gefäßwandprozesse bezogen werden kann, sondern nur die Diffusionsstörungen für Sauerstoff gebessert wurden. Es wurde an Tierversuchen (5) ferner gezeigt, daß die Wirkung des TPN auf das Blutcholesterin durch eine Hemmung der Cholesterinsynthese hervorgerufen wird, nämlich einer Blockierung der Umwandlung von Desmosterin zu Cholesterin.

Mit TPN behandelten Ratten wurde C^{14} -markiertes Acetat injiziert, es konnte daraufhin C^{14} -markiertes Desmosterin aus der Leber isoliert werden. Umgekehrt wurde Ratten markiertes Desmosterin intraportal injiziert, bei mit TPN behandelten Tieren wurden nur 2 % in Cholesterin umgewandelt, während man bei der Kontrollgruppe 50 % des markierten Desmosterins als

Cholesterin wiederfand. Isotopenversuche zeigten, daß der Wirkungsmechanismus beim Menschen der gleiche ist. So fand man im Serum und in den Erythrocyten TPN-behandelter Patienten angehäuft Desmosterin. Nach Injektion markierter Mevalonsäure aus der im Organismus die Sterine aufgebaut werden, zeigte die chromatographische Auftrennung der Serumsterine bei TPN-behandelten Patienten, daß Desmosterin eine höhere Radioaktivität besaß als das Cholesterin. Die Gesamtmenge Cholesterin + Desmosterin war dagegen nur gering vermindert (5). Daher war der therapeutische Nutzen dieses Präparates von vornherein fraglich, da Desmosterin wahrscheinlich dieselbe pathogenetische Bedeutung hat, wie Cholesterin.

ESSENTIELLE PHOSPHATIDE

Kinsell (6) konnte nachweisen, daß verschiedene Fettarten den Blutcholesterin- und Lipoidspiegel in unterschiedlicher Weise beeinflussen, Fette mit einer hohen Jodzahl senken den Lipoidspiegel, während gesättigte Fette den Blutspiegel ansteigen lassen.

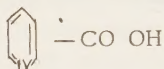
Da die Umstellung auf eine an ungesättigten Fettsäuren reiche Diät mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, versuchte man bei normaler Kost die Lipoidwerte durch medikamentöse Gabe ungesättigter Fettsäuren zu senken.

Bei dem Medikament Essentiale Nattermann^R handelt es sich um polyensäurereiche Phosphatide, die zusätzlich die Vitamine E, B₁, B₂, B₆, B₁₂ und Nicotinsäureamid enthalten.

Es wurde beschrieben (7), daß bei Ratten, die durch Fütterung einer cholesterinreichen und Vitamin D enthaltenden Diät erzeugten atheromatösen Gefäßveränderungen durch Zugabe von 175 mg essentiellen Phosphatiden pro Tag weitgehend gehemmt werden konnten. Gleichzeitig erfolgte bei den mit Phosphatiden behandelten Tieren eine Verminderung des Serumcholesterins um 54,9 % gegenüber den Tieren, die nur die Cholesterindiät erhielten.

NICOTINSÄURE

Im Organismus entsteht in kleinen Mengen Nicotinsäure bei dem Tryptophanabbau über Kynurenin, 3-Hydroxyxanthranilsäure und Aminoaldehyd. Die Bedeutung der Nicotinsäure wird erhellt durch die Tatsache, daß sie ein B-Vitamin und Bestandteil wasserstoffübertragender Coenzyme ist (8).



Der therapeutische Nutzen der Nicotinsäure lag bis vor einigen Jahren noch ausschließlich in der Behandlung der Pellagra und in ihrer, besonders im Bereich der oberen Körperhälfte, gefäßerweiternden Wirkung. Der Blutdruck bleibt dabei unverändert (9).

a) Wirkung der Nicotinsäure auf das Serumcholesterin

1955 untersuchte ALTSCHUL erstmals die Beeinflussung des Serumcholesterins durch die Nicotinsäure (10). Er verabreichte 11 gesunden Jugendlichen 4 g Nicotinsäure über 24 Stunden verteilt. Das Cholesterin wurde vor dem Experiment und nach Ablauf der 24 Stunden bestimmt. Bei allen Fällen wurde eine Verminderung des Serumcholesterins beobachtet.

Ferner gab er 57 Patienten eine einmalige Dosis von 1 g Nicotinsäure. Bei 35 Fällen wurde bereits nach 3 Stunden, bei 22 Fällen nach 24 Stunden, eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Von den 35 Patienten war bei 31, von den 22 bei 16 Patienten ein Abfall von Cholesterins im Serum festzustellen, und zwar bei Patienten mit Ausgangswerten über 250 mg% im Durchschnitt um 22 % und bei solchen unter 250 mg um 6 % (10).

Ebenfalls ALTSCHUL aber auch andere Autoren stellten fest, daß das Amid der Nicotinsäure auf den Cholesterinspiegel des Serums unwirksam ist (10, 11).

1956 machte PARSONS (12) die ersten Versuche über längere Zeiträume. 42 hypercholesterinämische Patienten erhielten 12 Wochen lang täglich 3 g Nicotinsäure. Es konnte eine bedeutende Senkung sowohl des freien als auch des veresterten Serumcholesterins festgestellt werden. Nach 4 Wochen trat auch eine Senkung des Gesamtlipidspiegels ein, dagegen blieb der Phos-

pholipoidgehalt des Serums unverändert. Bei langsam gesteigerten Nicotinsäuregaben über weitere 18 Wochen wurde eine wesentlich geringere Verminderung beobachtet als während der ersten Zeit. Auch das vor der Behandlung abnorm hohe Verhältnis der β -Lipoproteine zu den α_1 -Lipoproteinen konnte normalisiert werden.

Vergleichende Untersuchungen der Nicotinsäurewirkung auf Patienten mit erhöhten Cholesterinausgangswerten und auf solche mit normalen Serumwerten ergaben, daß bei der ersten Gruppe die Gesamtlipide durchschnittlich um 38 %, das Gesamtcholesterin um 32 %, die Cholesterinester um 26 % und die Phospholipide um 9 % gesenkt wurden. Bei den normocholesterinämischen Patienten konnte bei den Gesamtlipiden dagegen nur eine Verminderung um 3 %, bei dem Gesamtcholesterin um 4,3 %, bei den Estern um 9,7 % festgestellt werden. Die Phosphoatide entsprachen hier den Ausgangswerten. Daraus ist, wie auch schon aus den Versuchten ALTSCHULS ersichtlich, zu entnehmen, daß die Wirkung der Nicotinsäure auf den Cholesterinspiegel des Serums abhängig von dessen Ausgangswert ist (13).

b) Nebenwirkungen bei der Nicotinsäurebehandlung

Von sämtlichen Autoren wurde übereinstimmend der bei allen Patienten auftretende Flush beschrieben; durch Vasodilatation und Hyperämisierung, vor allem des Kopf- und Halsbereiches wird eine starke Rötung der Haut, ein subjektiv unterschiedlich empfundenes Hitzegefühl und Juckreiz hervorgerufen. Bei vereinzelt Fällen wurde sogar verübergehende Urticaria beobachtet. Meist besserten sich diese Beschwerden aber erheblich schon in den ersten Wochen der Behandlung. Oft traten die Hauterscheinungen dann nur noch nach der ersten Tagesdosis auf. Sehr häufig klagten die Patienten über gastrointestinale Störungen mit Anorexie, Übelkeit und Durchfällen (14, 15, 16). Nach längerer Therapie beobachtete man (14) eine verminderte Glucosetoleranz und einen erhöhten Harnsäurespiegel im Serum. In etwa 25 % der behandelten Fälle wurde ferner eine Störung der Leberfunktion in Form einer erhöhten Bromsulfaleinretention beschrieben (14, 17). Es handelt sich hierbei wohl nicht um einen Angriff der Nicotinsäure an der Leberzelle selbst, sondern um Störungen enzymatischer Reaktionen. Bei Unterbrechung der Therapie hatten die Leberfunktionsproben innerhalb einer Woche wieder ihre normalen Werte erreicht. Die Leberbiopsie bei einigen, über 1 - 2 Jahre mit Nicotinsäure behandelten Patienten, zeigte weder Fett-einlagerungen noch sonstige Zellschädigungen.

Wie schon erwähnt, ist die cholesterinsenkende Wirkung der Nicotinsäure umso stärker, je höher die Cholesterinausgangswerte im Serum sind. Jedoch ist die Wirkung unabhängig davon, ob es sich um eine primäre, also essentielle oder um eine sekundäre, z.B. durch langdauernden Diabetes, Nephrose oder Myxoedem ausgelöste Hypercholesterinämie handelt. In beiden Fällen ist bei genügend hoher Dosierung der Nicotinsäure (3 - 4 g täglich) schon nach wenigen Tagen ein Abfall der Serumlipide, im besonderen des Cholesterins, zu beobachten. Die Lipide steigen bei Absetzen der Therapie oder nach Ersatz der Nicotinsäure durch ein Placebo rasch auf ihre Ausgangswerte an (16).

Zusammenfassend ist über die bisherige Erfahrung der Hypercholesterinämiebehandlung mit Nicotinsäure zu sagen:

Durch genügend hohe Dosen von Nicotinsäure (3 - 4 g täglich) werden sowohl das freie als auch das veresterte Cholesterin gesenkt, die Gesamtlipide verhalten sich entsprechend, während die Phosphatiden wesentlich weniger beeinflußt werden. Unter der Therapie wurde ferner die β -Lipoproteinfraktion vermindert, während die α_1 -Lipoproteinfraktion gering anstieg. Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinale Störungen traten nur vorübergehend zu Beginn der Therapie auf.

c) Wirkung der Nicotinsäure auf das Gewebcholesterin

MERILL (18) erzeugte bei Kaninchen durch Fütterung von Cholesterin eine künstliche Arteriosklerose. Einer Gruppe wurden zusätzlich hohe Dosen von Nicotinsäure verabreicht. Die Aorten der nicht therapierten Tiere zeigten die üblichen Plaques, die Cholesterinbestimmungen ergaben hohe Werte, dagegen unterschieden sich die Aorten der mit Nicotinsäure gefütterten Tiere weder makroskopisch noch bei der chemischen Bestimmung des Lipidgehaltes von der Kontrollgruppe, der weder Cholesterin noch Nicotinsäure gefüttert worden war. Auch PARSONS (15) erwähnt drei Versuchsserien an Kaninchen, bei denen Atherome durch Nicotinsäuregaben verhindert werden konnten.

Man kann diese eindrucksvollen Befunde am Kaninchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen und damit die menschliche Arteriosklerose als eine Folge der Hypercholesterinämie erklären. Die Gefäßveränderungen der

Tiere wurden künstlich erzeugt und darum ist es fraglich, ob die histologischen Verhältnisse der menschlichen Arteriosklerose entsprechen. Beim Menschen wurde unter Nicotinsäureapplikation in zwei Fällen ein Rückgang tuberöser Xanthome beobachtet (14). Eine Wirkung der Nicotinsäure auf die atheromatösen Veränderungen der menschlichen Gefäßwand ist also nicht auszuschließen, wodurch der Versuch einer Prophylaxe der Arteriosklerose mit Nicotinsäure, zumindest bei Patienten mit erhöhten Serumlipoidwerten, gerechtfertigt erscheint.

d) Wirkungsmechanismus der Nicotinsäure

Der Wirkungsmechanismus der Nicotinsäure auf den Serumcholesterinspiegel ist bis heute noch weitgehend ungeklärt. Die Wirkungslosigkeit des Amids auf das Serumcholesterin läßt darauf schließen, daß zur Senkung des Cholesterinspiegels die Säurestruktur mit der COOH-Gruppe erforderlich ist (19). Es wurde ferner erwogen, ob durch die Nicotinsäure, die oxydative Umwandlung des Cholesterins beschleunigt wird. Das dabei entstehende Oxysterin wird im enterohepatischen Kreislauf weniger leicht reabsorbiert. Dies hätte eine erhöhte Ausscheidung von Gallensäuren und Sterinen zur Folge, was selbst bei hohen Nicotinsäuregaben nicht festgestellt werden konnte (20). Ebenso konnte keine Beziehung zwischen der vasodilatatorischen und der cholesterinsenkenden Wirkung der Nicotinsäure festgestellt werden, da die Vasodilatation auch bei Patienten eintrat, bei denen der Cholesterinspiegel durch Nicotinsäure nicht beeinflußt wurde.

Weiterhin erschien es wichtig, die Wirkung der Nicotinsäure auf den Methylstoffwechsel im Rahmen der Lipidsynthese zu prüfen, da die Nicotinsäure zum Teil in methylierter Form, als Trigonellin, einem Alkaloid, ausgeschieden wird. Zu diesem Zweck senkte man den Lipoidspiegel des Serums mit Nicotinsäure, verabreichte dann Methionin als Methylgruppen-donor zur Methylierung der Nicotinsäure. Der erwartete Wiederanstieg der Lipide blieb aus (19).

Eine Beeinflussung der Resorption des Cholesterins kann von vornherein ausgeschlossen werden, da die Menge des zugeführten Cholesterins viel geringer ist, als das ständig im Stoffwechsel synthetisierte Cholesterin.

Für die Annahme, daß die Nicotinsäure in die Biosynthese eingreift, sprechen die Versuche, die PERRY (21) an mit Nicotinsäure behandelten Ratten ausführte: Er konnte zeigen, daß die so vorbehandelten Ratten mehr C^{14} -markiertes Acetat in CO_2 umwandeln als unbehandelte Kontrolltiere. Dies würde eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese bedeuten.

Ein Teil der Nicotinsäure wird im Körper umgewandelt zu Nicotinursäure. MILLER nimmt an, daß diese Säure der eigentlich aktive Metabolit bei der hypocholesterinämischen Wirkung der Nicotinsäure ist (19). Auch die Beeinflussung des Transportmechanismus des Cholesterins, für die die Erniedrigung der β -Lipoproteine und die relative Erhöhung der α_1 -Lipoproteine spräche, ist noch fraglich.

Die häufig unangenehmen, wenn auch nur vorübergehend auftretenden Begleiterscheinungen wie Flush, Hitzewallungen, Juckreiz und gastrointestinale Störungen erschweren die Verabreichung großer Nicotinsäuredosen. Wegen des zuverlässigen hypocholesterinämisch wirkenden Effektes der Nicotinsäure erschien es daher erstrebenswert, Derivate mit gleicher therapeutischer Wirkung und geringeren Nebenerscheinungen zu entwickeln. Man prüfte zu diesem Zweck die Präparate Hexanicit^R und Ronicol time-span^R.

HEXANICIT^R

Chemisch handelt es sich um eine Verbindung der Nicotinsäure mit dem Cyclit Inosit als Hexanicotinsäureester. Da die Wirkung der Nicotinsäure zwar rasch eintritt, aber nur kurz anhält, suchte man nach einem Präparat mit Depot-Effekt. Die Resorption von Hexanicit^R erfolgt im Magen und zwar so langsam, daß sein Wirkungsoptimum erst nach 10 Stunden und nicht wie das der Nicotinsäure nach 2 - 3 Stunden erreicht wird (22). Die Freisetzung der Nicotinsäure aus Hexanicit^R erfolgt vermutlich durch eine Pseudocholinesterase. Das große Molekül wird nur allmählich gespalten, so daß die Nicotinsäurewirkung langsam einsetzt und die subjektiv empfundenen Folgen der Gefäßerweiterung stark vermindert sind (22).

Weiterhin nimmt man bei Hexanicit^R an, daß die hypocholesterinämische Wirkung der Nicotinsäure noch ergänzt wird durch die lipotrope Wirkung des Inosits (23). SECKFORTH (23) behandelte 68 Patienten mit eindeutiger

Arteriosklerose 2 - 7 Wochen lang mit je 2 - 3 g Hexanicit^R pro Tag. Nur in 5 Fällen wurden eine Steigerung der intestinalen Peristaltik und Diarrhoen beobachtet, alle übrigen Patienten vertrugen das Präparat ohne Beschwerden. Dabei zeigte sich, daß die cholesterinsenkende Wirkung bei Patienten mit erhöhten Serumlipoidwerten ausgeprägter war, als bei solchen mit normalem Lipoidspiegel. Bei allen Patienten mit erhöhten Ausgangswerten wurde ein eindeutiger Abfall der Cholesterinkonzentration im Blut beobachtet; die übrigen Lipoidfraktionen wurden nicht signifikant beeinflußt.

LIPOCAPSUL

Hierbei handelt es sich um ein Kombinationspräparat, bei dem in einer Kapsel 150 mg Hexanicit^R, 100 mg essentielle ungesättigte Fettsäuren, 160 mg Phospholipide, 15 mg Pyridincarbonsäure, 1,5 mg Tocopherolacetat, 1 mg Pyridinhydrochlorid und 10 mg Dimethylaminoäthanobitrat enthalten sind. Neben dem Hexanicit^R sind in diesem Medikament also noch ungesättigte Fettsäuren als cholesterinsenkende Faktoren enthalten. Bisher fand das Präparat bei cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen sowie bei Hypertonie Anwendung.

RONICOL^R

Da sowohl Nicotinsäure als auch Hexanicit^R zur Erreichung eines cholesterinsenkenden Effektes eine sehr hohe Dosierung (4 bzw. 4,4 g pro Tag) erforderlich machen, - was bei der Menge und Größe der Tabletten an sich schon eine Belastung für die Patienten bedeutet - suchten wir nach einem Präparat, das bei niedrigerer Dosierung gleichen therapeutischen Effekt erzielt und dabei eine weitere Verringerung der unangenehmen subjektiven Nebenwirkungen erwarten läßt. Beim Ronicol^R handelt es sich um den der Nicotinsäure entsprechenden Alkohol, dem β -Pyridylcarbinol, der im Organismus leicht zu Nicotinsäure oxydiert wird (24). Die Gefäßwirksamkeit des Ronicols^R ist unvergleichlich viel stärker, als die der Nicotinsäure, so daß es nicht möglich war, Ronicol^R in Dosen zu verabreichen, die einen Einfluß auf den Lipoidgehalt des Blutes gehabt hätten. Das neue Versuchspräparat Ronicol time-span^R der Firma Hoffmann-La Roche ist eine Sonderform des üblichen Handelspräparates, wobei der Wirkstoff an eine unver-

dauliche Gerüstsubstanz gebunden ist. Dadurch, sowie durch die langsame Oxydation zur Säure kommt es zu der erwünschten Depotwirkung.

VERGLEICHENDE VERSUCHE ZUR WIRKUNG DER EINZEL- NEN MEDIKAMENTE AUF DEN CHOLESTERINGEHALT DES SERUMS

Unsere besondere Aufmerksamkeit galt der Prüfung der Nicotinsäure und ihrer Derivate. Wir verwendeten dabei folgende Medikamente:

Niconacid^R der Firma Dr. Wander AG., Frankfurt
Hexanicit^R der Bastian-Werke, München
Lipocapsul^R der Firma Hoffmann-La Roche, Grenzach
Ronicol time span^R der Firma Hoffmann-La Roche, Grenzach.

Daneben wurden einige Versuche mit Merell-29^R und Essentiale-Nattermann^R durchgeführt.

Wir prüften hierbei auf zweierlei Arten die Wirksamkeit der Medikamente: Einmal verabreichten wir Personen mit normalen oder nur leicht erhöhtem Serumcholesteringehalt über eine kurze Zeitspanne die verschiedenen Medikamente (Kurzversuche). Für jedes Medikament wurden neue Versuchspersonen ausgewählt. In einem anderen Versuch wurden die Präparate am gleichen Patienten über längere Zeit erprobt (Langzeitversuche).

LANGZEITVERSUCHE

Für die Versuche wurden 10 Patienten ausgewählt, deren Serumcholesterinspiegel über einem Wert von 250 mg % lag, wobei der niedrigste ca. 300 mg% und der höchste über 700 mg% betrug. Nur bei einer Patientin bestand die Möglichkeit, nacheinander alle 6 Präparate zu erproben. Die Auswahl und Reihenfolge der Medikamente bei den einzelnen Patienten geht aus der Tabelle 2 hervor. Die Beobachtungszeit für unsere Versuche - die noch fortgesetzt werden - betrug maximal 2 Jahre, die kürzeste Versuchsdauer etwa vier Wochen. Die Patienten standen während der Behandlung unter ambulanter Beobachtung, mit Ausnahme der Zeit, in der Essentiale Nattermann^R parenteral verabreicht wurde. Nach Möglichkeit wurden die Patienten alle 8 bis 14 Tage zur Blutentnahme - morgens nüchtern - einbestellt. Dabei wurden regelmäßig das Gesamtcholesterin, sowie freies Cho-

lesterin, Phospho- und Gesamtlipoide bestimmt. Ferner wurden die Cholesterinester und der Esterquotient errechnet. Aus dem Serum wurde, nachdem die Trübung photometrisch am Eppendorf-Photometer mit dem Filter 691 m μ und der Photozelle R abgelesen worden war, ein Serumextrakt nach SPERRY hergestellt, wobei 1 ml Serum (in Ausnahmefällen auch 0.5 ml) gefällt wurden (25). Aus diesem Extrakt wurde dann das freie und das gesamte Cholesterin nach ZAK (23), die Phosph- (27) und die Gesamtlipoide mit der abgewandelten Sulfophosphovanillinreaktion nach ZÖLLNER und KIRSCH (28) bestimmt.

Wie aus dem Kurvenverlauf der einzelnen Patienten ersichtlich ist, verhalten sich die einzelnen Lipoidfraktionen annähernd parallel, so daß bei der Auswertung nur das Gesamtcholesterin beachtet wurde. Die maximale Dosierung der Medikamente zeigt die Tabelle 1.

VERSUCHSVERLAUF DER EINZELNEN PATIENTEN

Patientin R.

Vor 5 bis 6 Jahren entwickelten sich bei der 55-jährigen Patientin Xanthelasmen. Untersuchungen des Serums ergaben stark erhöhte Cholesterin- und Phospholipoidwerte, während die Neutralfette im Normalbereich lagen. Das Serum zeigte keine lipämische Trübung.

Einmalige Blutuntersuchungen bei zwei Geschwistern der Patientin ergaben ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte (390 bzw. 399 mg%), so daß eine familiäre Hypercholesterinämie angenommen werden kann. Der Patientin wurde fettarme Diät empfohlen, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie eingehalten werden sollte. Während eines stationären Aufenthaltes wurde dann die Therapie mit ESSENTIALE NATTERMANN^R eingeleitet. Über einen Zeitraum von 14 Wochen wurden täglich 10 ml essentielle Phospholipide intravenös verabreicht. Kontrolluntersuchungen des Serums wurden in unterschiedlichen Zeitabständen durchgeführt. Den Verlauf der Serumwerte zeigt die Abbildung 1. Es geht daraus hervor, daß mit essentiellen Phospholipiden kein eindeutig senkender Effekt auf die Lipide zu erreichen war. Das Präparat wurde von der Patientin ohne Begleiterscheinungen vertragen.

Ähnliche uncharakteristische Resultate erzielten wir bei einer über 14 Wochen durchgeführten MERELL 29^R-Behandlung (vgl. Abb. 2), wobei über 8 Wochen nur eine Tablette pro Tag verabreicht und dann auf die doppelte Dosis übergegangen wurde. Während der Behandlung mit Merell 29^R klagte die Patientin über trockene Haut und in den letzten Wochen auch über Haarausfall.

Die Patientin wurde dann mit NICONACID^R weiter behandelt. Das Medikament konnte innerhalb von 26 Tagen auf die volle Dosis von 4 g pro Tag gesteigert werden. Die ersten zwei Wochen gaben wir nur 1 g pro Tag, da die Patientin schon nach Einzeldosen von 0,25 g mit starkem Flush, Hautrötung an Kopf, Hals und Armen, Brennen und Juckreiz reagierte. Die Patientin gab an, sie habe morgens häufig Sodbrennen und "schlechten Geschmack im Mund" gehabt. Weitere Nebenwirkungen, insbesondere von seiten des Magen-Darm-Traktes, traten nicht auf. Nach etwa 14 Tagen, als wir die Dosis langsam um 0,5 bis 1 g pro Tag zu erhöhen begannen, traten die Nebenerscheinungen nur noch morgens nach der ersten Verabfolgung auf. Nach etwa 4 Wochen war die Patientin beschwerdefrei.

Der für insgesamt 63 Tage durchgeführten Nicotinsäurebehandlung folgte nun eine etwa 41 Tage dauernde Therapie mit 4,4 g HEXANICIT^R täglich. Diese Menge konnte sofort in volle Dosierung ohne alle Nebenwirkungen verabreicht werden.

Auch bei dem umgekehrten Übergang von Hexanicit^R auf Nicotinsäure war nun keine Gewöhnungszeit mehr notwendig.

Eine Umstellung der Patientin auf RONICOL time span^R hingegen schlug wegen der schlechten Verträglichkeit fehl. Da wir mit einer Gewöhnung an Nicotinsäure und deren Derivate gerechnet hatten, gaben wir sofort die volle Dosis von 1,2 g täglich. Das Präparat mußte schon nach 3 Tagen wieder abgesetzt werden, weil bei der Patientin morgendliche Übelkeit und starkes Erbrechen auftrat. Noch 2 Tage nach dem Absetzen von Ronicol time span^R fühlte sich die Patientin krank und klagte über Benommenheit und Schweißausbrüche. Die bei den anderen Patienten üblicherweise zu beobachtenden Nebenwirkungen wie Flush, Hautjucken etc, traten allerdings nicht auf.

Während der nun fünfwöchigen LIPOCAPSUL^R-Therapie war die Patientin zwar gänzlich beschwerdefrei, jedoch stieg der durch die vorhergegangene Behandlung annähernd normalisierte Serumcholesterinspiegel wieder auf erheblich erhöhte Werte an. Wir stellten daher die Therapie noch einmal auf Ronicol time span^R um, begannen ganz vorsichtig mit 150 mg pro Tag und steigerten wöchentlich nur um 150 mg. Die Patientin hatte während dieser ganzen Zeit keine Beschwerden. 3 Tage, nachdem die volle Dosis von 1,2 g pro Tag erreicht war, traten jedoch wieder dieselben Erscheinungen, wie bei dem ersten Therapieversuch mit diesem Präparat, auf. Die Abbildung 3 zeigt die nur minimale Senkung der Serumlipide im Verlauf der Ronicol time span^R-Behandlung.

Nachdem die Patientin 6 Tage ohne medikamentöse Behandlung war, wurde wieder Niconacid gegeben. Dieses konnte wegen der nun wieder auftretenden Nebenwirkungen nur langsam auf die volle Dosis gesteigert werden, wenn auch der dazu benötigte Zeitraum nicht mehr so lang war, wie bei dem ersten Therapieversuch mit diesem Medikament. Nach drei Wochen konnte die Patientin ohne merkbliche Beschwerden die volle Dosis nehmen und nach fünf Wochen hatte sich auch der Serumcholesterinspiegel wieder normalisiert.

Patient S.

Bei diesem 47 Jahre alten Patienten, traten vor etwa 6 Jahren Xanthome, zunächst nur am Ellbogen, dann auch an beiden Knien und Fersen auf.

Die ersten Untersuchungen des Serums ergaben extrem hohe Lipoidwerte. Am auffälligsten war die Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester (Gesamtcholesterin: 764 bzw. 793 mg%). Die Phospholipide waren mit 485 mg% weit weniger verändert, die Neutralfette lagen mit 354 bzw. 334 mg% noch an der obersten Grenze des Normalbereiches. Ob es sich in diesem Fall um ein familiäres Krankheitsbild handelt, erscheint sehr fraglich, da das Serum im Gegensatz zur essentiellen Hypercholesterinämie nicht klar, sondern stark milchig getrübt war. Die Extinktion des Serums bei einer Schichtdicke von 1 cm schwankte zwischen 0,580 und 0,130. Über die weitere Verbreitung der Krankheit in der Familie können keine Aussagen gemacht werden, da es uns nicht möglich war, außer der 8-jähr. Tochter, die normale Cholesterinwerte (205 mg%) und Phospholipoidwerte (220 mg%) aufwies, weitere Familienmitglieder zu untersuchen.

Zwei Monate lang wurde der Patient nur mit Diät behandelt. Der Fettkonsum wurde auf ein Minimum (25 g pro Tag) eingeschränkt, außerdem wurde dem Patienten empfohlen, die Aufnahme tierischer Fette soweit als möglich zu vermeiden. Abbildung 4 zeigt den Ablauf der Serumwerte in dieser Zeit.

Es war aber nicht möglich die Lipoidkonzentrationen des Serums durch fettarme Diät allein bis zum Normalbereich zu senken. Dafür ist zum Teil wohl die ambulante Behandlung verantwortlich zu machen, bei der eine genaue Überprüfung und Einhaltung der Diät nicht zu kontrollieren war. Wir entschlossen uns daher zu einer medikamentösen Behandlung, den Verlauf zeigt die Abbildung 5.

Zu Beginn erhielt der Pat. 17 Tage lang HEXANICIT^R. Die optimale Dosis von 4,4 g pro Tag wurde nach einer knappen Woche erreicht. Der Patient gab an, keinerlei Nebenwirkungen während dieser Zeit gehabt zu haben. Wir konnten innerhalb des Zeitraumes von zwei Wochen einen geringen Abfall des Gesamtcholesterins erzielen.

Anschließend wurde der Patient für 10 Wochen mit NICONACID^R behandelt. Um die volle Dosis von 4 g täglich zu erreichen, benötigen wir etwa 3 Wochen, da zu Beginn schon nach kleinsten Dosen starkes Hautjucken und Rötung des ganzen Oberkörpers, besonders am Kopf auftrat. Zeitweise wurde auch über gastrointestinale Beschwerden geklagt. Nach Erreichen der vollen Dosis aber hörten beinahe alle Nebenwirkungen auf. Mit Niconacid^R wurde schon innerhalb der ersten vier Wochen eine Senkung des Serumcholesterins in den Normbereich (unter 300 mg) erzielt. Nach einem vorübergehenden Minimalwert von 220 mg% stieg der Spiegel nicht mehr über 275 mg% an. Auch die Verträglichkeit blieb nach der Gewöhnungszeit während der weiteren Versuchsdauer gut.

Die Nicotinsäurebehandlung wurde abgelöst von einer 8 Wochen dauernden RONICOL-time span^R-Therapie. Die volle Dosis von 1,2 g täglich konnte ohne Gewöhnungszeit sofort verabfolgt werden. Nur geringe Hautrötung oder - Jucken sowie geringfügige gastrointestinale Störungen traten auf.

Anschließend gaben wir 6 Wochen LIPOCAPSUL^R. Hierbei machten sich keinerlei Nebenerscheinungen bemerkbar. Ohne subjektive Beschwerden konnte das Medikament auch in hohen Einzeldosen gegeben werden.

Anschließend verabreichten wir noch einmal für vier Wochen HEXANICIT^R. Die Verträglichkeit war auch dieses Mal wieder sehr gut; 4,4 g pro Tag wurden ohne Gewöhnungszeit gut vertragen. Der während der Lipocapsul^R-Therapie eingetretene deutliche Anstieg der Serumcholesterinwerte erhöhte sich weiterhin. Es ist jedoch nicht ganz ausgeschlossen, daß dieser Anstieg der Serumcholesterinwerte unter der Lipocapsul- und Hexanicit-Therapie, mitverursacht wurde durch eine erhöhte Nahrungszufuhr während der Weihnachtszeit, in die diese Versuche fielen.

Auf erneute Gaben von RONICOL-time span^R war wieder ein Abfall des Cholesterinspiegels bis zum Normalbereich (300 mg%) zu beobachten, der allerdings erst nach zwei Monaten erreicht war. Es wurde gleich die volle Dosis von 1,2 g pro Tag gegeben. Nebenwirkungen traten nur auf, wenn mehr als zwei Kapseln (= 400 mg) auf einmal verabreicht wurden.

Patient P.

Wegen arteriosklerotischer Durchblutungsstörungen begab sich der Patient in unsere Behandlung. Er wurde prophylaktisch mit Marcumar^R auf einen Prothrombinspiegel von 20 - 25 % (nach QUICK) eingestellt. Die Serumuntersuchung ergab einen erhöhten Lipoidstatus (Gesamtcholesterin um 500 mg%, Gesamtlipoide um 1 000 mg%), der bei diesem Patienten nicht durch eine essentielle Hypercholesterinämie hervorgerufen war, sondern wohl mit arteriosklerotischen Veränderungen in Verbindung gebracht werden mußte.

Wir versuchten medikamentös die Lipoidwerte zu senken. Zu Beginn gaben wir für vier Wochen NICONACID^R. Die volle Dosis von 4 g pro Tag war bereits nach 14 Tagen erreicht. Die Nebenwirkungen verliefen verhältnismäßig mild, der Patient klagte nur über starken Flush und Hitzewallungen, gastrointestinale Störungen traten nicht auf. Zu Ende dieser Zeit war der Gesamtcholesterinspiegel des Serums von 500 mg% auf 173 mg% gesenkt.

Anschließend wurde der Patient für 14 Tage auf HEXANICIT^R umgestellt. Es konnten sofort 4,4 g pro Tag ohne Nebenwirkungen gegeben werden.

Während einer erneuten 14-tägigen Gabe von Nicotinsäure änderten sich die während der Hexanicit^R-Therapie wieder angestiegenen Cholesterinwerte nicht wesentlich, während Gesamtlipide und Phospholipide weiter bis etwa auf ihren ursprünglichen Ausgangswert anstiegen.

Auch bei einem Wechsel auf RONICOL^R war ein Einschleichen nicht notwendig. Nachdem 14 Tage lang 1,2 g pro Tag verabfolgt worden waren, reduzierten wir auf die halbe Dosis. Dieses hatte im Verlauf einer Woche einen Anstieg des Gesamtcholesterins um 97 mg% zur Folge. Ebenso hatten sich die übrigen Lipoidfraktionen in der kurzen Zeit der verminderten Ronicol-Gabe wieder erhöht.

Die Lipoide stiegen auch nach dem Übergang auf LIPOCAPSUL^R, das gut vertragen wurde, weiter an.

Der Patient wurde nun 5 Wochen mit HEXANICIT^R behandelt. Wieder konnte ohne Beschwerden gleich die volle Dosis gegeben werden. Alle Lipoidfraktionen stiegen in dieser Zeit steil an, sie überschritten sogar ihre Ausgangswerte.

Während einer dreiwöchigen Gabe von nur 600 mg RONICOL-tinie span^R pro Tag fielen die Serumlipide wieder ab. Nach einer Steigerung der Dosis auf 800 mg pro Tag kam es nach 5 Wochen wieder zur Normalisierung der Serumcholesterinwerte.

Patient K.

Es handelt sich, wie bei dem vorher beschriebenen Patienten, um eine Serumlipoiderhöhung im Zusammenhang mit ausgedehnten arteriosklerotischen Veränderungen und einem leichten Diabetes mellitus. Der Patient wurde ebenfalls prophylaktisch mit Marcumar^R behandelt.

Die Erhöhung der Lipoidwerte war mit 368 mg% Gesamtcholesterin und 1 160 mg% Gesamtlipiden nicht so ausgeprägt wie bei den vorher beschriebenen Fällen.

Nach den üblichen diätetischen Vorschriften wurde dem Patienten als erstes Medikament HEXANICIT^R verabreicht. Die maximale Dosis von 4,4 g pro Tag war bereits nach 4 Tagen erreicht. Die Begleiterscheinungen beschränk-

ten sich auf geringe subjektive Hautsymptome, die sich nach einer Woche wesentlich gebessert hatten. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung, beim Umstellen auf andere Präparate war der Patient beschwerdefrei. Während der Gabe von Hexanicit^R wurde ein leichter Abfall des Cholesterins beobachtet.

Das Ansteigen aller Lipoidfraktionen unter der nun folgenden NICONACID^R-Behandlung ist für die Untersuchungen nicht auswertbar, da die Behandlungsdauer von einer Woche als zu kurz anzusehen ist. Obwohl die Menge von 4 g pro Tag ohne einschleichende Dosierung gegeben wurde, traten die üblichen Nebenerscheinungen nur in leichtester Form auf.

Die erneute 14-tägige Gabe von HEXANICIT^R wurde wieder ohne Beschwerden vertragen. Auch hier ist wegen der kurzen Behandlungsdauer und wegen der verhältnismäßig niedrigen Cholesterinausgangswerte keine eindeutige Aussage über eine Änderung der Lipoidwerte zu machen. Erst nach der nun folgenden 4 Wochen dauernden Behandlung mit 600 mg RONICOL^R pro Tag war eine Verminderung des Gesamtcholesterins auf Werte unter 300 mg% möglich. Ebenso erreichten Phospholipoide und Gesamtlipoide in dieser Zeit Normalwerte. Eine weitere Senkung konnte auch durch Erhöhung der Tagesdosis auf 1,2 g nicht erzielt werden.

Zu Beginn der Ronicol-Therapie traten geringe Hautsymptome auf, in den ersten Tagen auch leichte Übelkeit. Nach 2 Wochen wurde das Medikament aber ohne alle Nebenwirkungen vertragen. Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Lipoidwerte während der Behandlung.

Patient F.

Wegen einer generalisierten Arteriosklerose, die anlässlich eines plötzlichen Verschlusses der Arteria centralis retinae diagnostiziert wurde, wurde der 67-jährige Patient mit Marcumar^R behandelt. Ferner wurden über 6 Monate geringe Mengen NICOTINSÄURE verabreicht, wobei die höchste Dosis von 2 g täglich erst nach vorsichtiger Steigerung über einen längeren Zeitraum erreicht wurde. Nur in der ersten Zeit beobachtete der Patient leichten Flush und Hautjucken. Während unangenehmere Nebenwirkungen, die bei weniger langsamer Steigerung der Dosierung in der Regel anfänglich auftraten, vermieden werden konnten.

Die einzelnen Lipoidfraktionen lagen schon vor Beginn der Nicotinsäure-Therapie etwa im Normalbereich. Der durchschnittliche Ausgangswert aus drei Untersuchungen betrug für das Gesamtcholesterin 291 mg%, für die Gesamtlipoide 1 030 mg% und für die Phospholipoide 322 mg%. Wie aus Abbildung 9 hervorgeht, ist der Verlauf der Lipoidfraktionen annähernd gleichsinnig und sehr wenig schwankend. Die Unwirksamkeit der Nicotinsäure in diesem Fall war wohl bedingt durch die niedrige Dosierung (2 g statt 4 g täglich) und die geringfügige Erhöhung der Ausgangswerte.

Die anschließende Behandlung mit der Hälfte der sonst angewandten Dosierung RONICOL-time span^R (600 mg statt 1,2 g pro Tag) führte zwar zu einer langsamen aber bei der geringen Höhe des Ausgangswertes doch verhältnismäßig eindrucksvollen Senkung des Serumcholesterinspiegels von über 300 mg% auf 250 mg% etwa.

Patient A.

Bei diesem etwa 40-jährigen Patienten lagen weder arteriosklerotische noch essentiell hypercholesterinämische Krankheitserscheinungen vor. Die leichte Erhöhung des Serumcholesterins (Durchschnittswert aus 4 Untersuchungen 328 mg%) wurde als Zufallsbefund festgestellt. Für 14 Tage verabfolgten wir dem Patienten RONICOL time span^R in einer Dosierung von 1,2 g pro Tag, die schon nach 4 Tagen erreicht werden konnte. Während der ganzen zwei Wochen traten bei dem Patienten, jeweils kurze Zeit nach der Einnahme der Tabletten heftiges Hautjucken, zuerst am Oberkörper, dann am ganzen Körper und Hitzewallungen auf. Der Patient verglich seine Beschwerden mit denen, die er nach einer zu raschen Calciuminjektion empfunden habe. Übelkeit und sonstige gastrointestinale Störungen traten nicht auf. Das Serumcholesterin, das am Ende der Ronicol-Therapie einen deutlichen Abfall zeigte, war schon 14 Tage nach Absetzen des Medikamentes wieder auf den Ausgangswert angestiegen.

Die Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Lipoidwerte.

Patientin B.

Bei der 57-jährigen Patientin konnte die Diagnose der essentiellen Hypercholesterinämie nicht gesichert werden, da andere Familienmitglieder nicht untersucht wurden. Die Patientin zeigte aber die für die familiäre Hypercholesterinämie charakteristischen Sehnenxanthome, während Xanthelasmen an den Augenlidern fehlten.

Die Trübung des Serums lag bei einer Extinktion von 0,168 bis 0,059. (Neben der Hypercholesterinämie bestand also auch eine leichte Hyperlipämie).

Vor Beginn der Therapie wurden vier Cholesterinbestimmungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt, wobei die Werte um 500 mg% schwankten. Die Phospholipide waren nicht in demselben Maße erhöht, der höchste Wert lag bei 400 mg%.

Etwa 6 Wochen wurden der Patientin täglich 10 ccm ESSENTIALE NATTER-MANN^R injiziert. Alle zwei Tage wurde Blut zu Kontrolluntersuchungen abgenommen. Die Serumlipoidwerte wurden, wie aus Abbildung 10 hervorgeht, nicht eindeutig beeinflusst. Auch MERELL 29^R, in einer Dosierung von anfänglich 1 Tablette, dann 2 Tabletten täglich, erzielte keine wesentliche Änderung des Cholesterinspiegels im Verlauf von 4 Wochen.

Eine allmähliche Senkung des Gesamtcholesterins trat aber während der folgenden 10 Wochen ein, in denen die Patientin nicht medikamentös behandelt wurde, sondern sich nur an genaue Diätvorschriften hielt.

Im Bestreben, den Serumcholesterinspiegel weiter bis in den Normbereich zu senken, entschlossen wir uns zur Therapie mit NICONACID^R. Die Anfangsdosis von 1 g pro Tag mußte wegen der von der Patientin besonders stark empfundenen Nebenwirkungen 4 Wochen aufreicht erhalten werden, bis wir endlich, obwohl auch im Laufe der Zeit offenbar keine Gewöhnung eingetreten war, auf eine Dosis von 1,5 g pro Tag zu steigern versuchten. Schon nach 20 Tagen jedoch mußte die Behandlung gänzlich abgebrochen werden, weil die Patientin die eintretenden Begleiterscheinungen nicht länger ertragen wollte.

Trotz der Unterdosierung konnte das Gesamtcholesterin unter 300 mg% gesenkt werden, wobei der niedrigste Wert 230 mg% betrug.

Patientin Rei.

Bei der 48-jährigen Patientin betragen die Cholesterinwerte der beiden Serumuntersuchungen vor Therapiebeginn 690 und 750 mg%. Wie aus Abbildung 11 zu ersehen ist, waren die Phospholipide etwa im gleichen Maße erhöht.

Sieben Monate lang wurde die Patientin mit Niconacid^R behandelt. Schon in den ersten vier Wochen konnte das Serumcholesterin von 750 auf 355 mg% gesenkt werden. Eine weitere Verminderung konnte jedoch in den nächsten Monaten nicht mehr erzielt werden.

Auch bei Umstellung auf Ronicol time span^R konnte der Cholesterinspiegel zwar bei ca 350 mg% gehalten werden, eine weitere Senkung bis zum Normalbereich trat jedoch auch hier nicht ein.

Die Nicotinsäure wurde von der Patientin verhältnismäßig gut vertragen. Bereits nach 14 Tagen konnte die volle Dosis von 4 g täglich gegeben werden. Nach drei Wochen waren alle Nebenerscheinungen abgeklungen.

Ronicol time span^R konnte ohne Gewöhnungszeit sofort in voller Dosis genommen werden.

Einige Versuche mit Essentiale Nattermann^R und Merell 29^R

Die Abbildung 12 zeigt den 3 Monate dauernden Verlauf der Serumlipide eines Patienten bei Merell 29^R-Behandlung. Wegen der wenigen Kontrolluntersuchungen ist über eine Senkung des Cholesterins keine sichere Aussage zu machen. Der Patient klagte während der Behandlung über trockene Haut und zeitweise über Haarausfall.

Abbildung 13 und 14 zeigen den Verlauf der Lipoidwerte von zwei Patienten während der Behandlung mit Essentiale Nattermann^R (10 ml pro Tag i. v.). Bei keinem der beiden Patienten konnte bei einer Behandlungsdauer zwischen 15 und 30 Tagen eine deutliche Beeinflussung des Serumcholesterins festgestellt werden.

Vergleich der cholesterinsenkenden Wirkung der einzelnen Medikamente

Schon die Normalwerte der Serumlipide schwanken physiologischerweise um einen Mittelwert. Da zudem die Einhaltung der Diät- und Therapievorschriften bei den ambulant behandelten Versuchspersonen nicht ständig auf das genaueste überprüft werden konnten, ist es verständlich, daß die unter

der Therapie bestimmten Cholesterinwerte gewissen Schwankungen unterliegen und keine ganz stetige Kurve ergeben. Es erschien daher zweckmäßig, durch die streuenden Werte eine geschätzte stetig verlaufende Kurve zu legen. Sie zeigt bei hohen Ausgangswerten einen raschen Abfall, während sie bei annähernd normalen Anfangswerten einen flacheren Verlauf hat, der in Tabelle 2 angegebene Endwert wurde als der tiefste Wert dieser stetigen Kurve am Ende der einzelnen Medikamentgaben dem Kurvenverlauf entnommen.

Die einzelnen Medikamente

1. Merell 29^R und Essentiale Nattermann^R:

Aus Tabelle 1, wie aus den Sammelkurven (Abb. 15) geht deutlich hervor, daß über die Wirkung dieser Medikamente auf das Serumcholesterin, wegen der geringen Anzahl der von uns untersuchten Fälle, keine eindeutige Aussage gemacht werden kann.

Bei den drei mit Merell 29^R behandelten Patienten ist nur bei einem ein signifikanter Abfall zu beobachten. Bei den mit Essentiale Nattermann^R behandelten Fällen ist bei zwei Patienten ein geringfügiges Absinken und bei weiteren zwei Patienten ein geringer Anstieg erfolgt. Beide Präparate wurden von den Patienten gut vertragen.

2. Hexanicit^R und Lipocapsul^R

Auch diese beiden Medikamente wurden nur an einer verhältnismäßig geringen Anzahl von Patienten erprobt, doch ist hier sogar übereinstimmend ein eindeutiger Anstieg aller Serumcholesterinwerte zu beobachten (Tab. 3, Abb. 16). Hierzu muß allerdings gesagt werden, daß in allen mit Hexanicit^R bzw. Lipocapsul^R behandelten Fällen bereits vorher Nicotinsäure^R verabreicht worden war und infolgedessen die ursprünglichen, zum Teil stark erhöhten Serumwerte, schon fast bis in den Normbereich gesenkt waren. Entsprechend konnte bei zwei Fällen, die noch nicht mit Nicotinsäure vorbehandelt waren, eine wenigstens geringe Senkung des Serumcholesterins mit Hexanicit^R erzielt werden (vgl. Abb. 17).

Im ganzen aber erscheint die Wirkung von Hexanicit^R und Lipocapsul^R auf ein erhöhtes Serumcholesterin gering und wenig zuverlässig.

Beide Medikamente wurden von den Patienten ohne wesentliche Begleitscheinungen vertragen.

3. Niconacid^R und Ronicol time-span^R

Sowohl aus Tabelle 3 wie auch aus Abbildung 18 und 19 ist zu ersehen, daß diese beiden Medikamente die beste Wirkung hatten.

Bei den mit Niconacid^R behandelten Patienten konnte bis auf eine Ausnahme, bei der keine Änderung des Serumcholesterinspiegels eintrat, eine eindeutige Senkung erzielt werden. Bei dieser Ausnahme handelt es sich um einen Patienten mit annähernd normalem Cholesterinausgangswert, der zudem mit einer Tagesdosis von maximal 2 g - im Gegensatz zu einer Durchschnittsdosis von 4 g bei den übrigen Patienten - erheblich unterdosiert war.

Ganz entsprechend liegen die Ergebnisse bei Ronicol^R, das bei 6 von 8 Patienten zu einer signifikanten Senkung der Cholesterinwerte im Serum führte, während die beiden anderen Fälle bei nur leicht erhöhten oder normalen Cholesterinausgangswerten einen etwa gleichbleibenden Verlauf zeigten.

Wie aus Abbildung 19 ersichtlich wird, lag in allen Fällen, unabhängig von der Ausgangshöhe des Serumcholesterins nach der gleichen Therapiedauer von ca. 6 Wochen der Serumcholesterinspiegel im oberen Bereich der Norm.

Ob es sich bei längerer Applikation der Serumcholesterinspiegel noch weiter senken ließe, läßt sich nach der Dauer unserer Versuche nicht eindeutig ablesen.

Die durchschnittlichen Serumcholesterinausgangswerte für die Versuche mit Nicotinsäure lagen bei 421 mg%, der Durchschnittswert bei 268 mg%. Die entsprechenden Zahlen für die Ronicolversuche sind 445 mg% und 287 mg%. Daraus ergibt sich, daß mit Nicotinsäure eine Senkung um 36 %, mit Ronicol^R um 35 % erzielt werden konnte, allerdings lagen die durchschnittlichen Ausgangswerte vor der Nicotinsäurebehandlung höher als vor der Behandlung

mit Ronicol^R. Berücksichtigt man die Höhe der Ausgangswerte nicht, so war die Wirkung beider Präparate in den von uns behandelten Fällen etwa gleich gut.

Während bei den Medikamenten Lipocapsul^R und Hexanicit^R sofort die volle Dosis gegeben werden konnte, konnten wir die Nicotinsäure wegen der schon beschriebenen Nebenwirkungen nur langsam auf die maximale Dosis von 4 g pro Tag steigern. Erst nach 2 bis 4 Wochen trat Gewöhnung ein. Es ist aber zu erwähnen, daß an Nicotinsäure gewöhnte Patienten Ronicol^R sofort in voller Dosis vertrugen. Nur in den ersten vier Tagen klagten einige der unter Ronicol-Therapie stehenden Patienten über intestinale Störungen. Diese Beschwerden klangen aber rascher als bei Nicotinsäuregabe wieder ab, nur bei einer Patientin mußten wir Ronicol^R wegen schwerer gastrointestinaler Symptome, die nach dem vierten Tag auftraten, ganz absetzen.

Mit den Präparaten Essentiale Nattermann^R und Merell 29^R, Hexanicit^R und Lipocapsul^R konnten bei unseren Versuchen nur uncharakteristische Ergebnisse erzielt werden. Die gute Verträglichkeit von Hexanicit^R und Lipocapsul^R scheint auf Kosten der cholesterinsenkenden Wirkung dieser Präparate zu gehen. Die Senkung des Serumcholesterinspiegels, die mit Niconacit^R und Ronicol^R erzielt werden konnte, war ungefähr gleich gut.

KURZVERSUCHE

Um die Wirkung der Präparate Hexanicit^R, Niconacid^R und Ronicol time-span^R zu sichern und ihren Einfluß auf normale Serumwerte zu prüfen, stellten wir folgende Versuche an:

Bei jeweils 10 bis 12 unabhängig von ihrem Serumcholesteringehalt ausgewählten Versuchspersonen wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen das Cholesterin im Nüchternblut bestimmt. Danach wurden die oben angegebenen Medikamente so hoch dosiert, und so rasch gesteigert, wie es die bei der Nicotinsäure und ihre Derivaten auftretenden Begleiterscheinungen gerade noch zuließen. Am vierten Versuchstag war mit Hexanicit^R und Ronicol^R eine entsprechende Dosierung erreicht, wie sie in den Langzeitversuchen verwendet wurde. Während die Nicotinsäure nur in einer Menge von 1,25 g

pro Tag gegeben werden konnte (vgl. Tab. 4). Zu Ende der Medikament-verabfolgung wurde wieder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen das Gesamt-cholesterin bestimmt.

Hexanicit^R

Der Versuch mit Hexanicit^R wurde an 11 Personen mit normalen Serum-cholesterinwerten durchgeführt. Der durchschnittliche Ausgangswert betrug 213 mg%, der Endwert nach einer Hexanicit^R-Gesamtdosis von je 23,6 g im Verlauf von 7 Tagen 212 mg%.

Eine eindeutig cholesterinsenkende Wirkung des Hexanicit's^R war (entsprechend dem Ergebnis der Langzeitversuche) nicht festzustellen, wenn auch die geringe Anzahl der Versuchspersonen mit normalen Cholesterinausgangswerten und die kurze Versuchsdauer berücksichtigt werden müssen.

Die Verträglichkeit des Hexanicit^R war auch hier verhältnismäßig gut. In den ersten Tagen zeigte sich bei 5 Patienten nach dem Einnehmen der Tabletten Rötung und Hautjucken an Oberkörper und Gesicht, bei drei Patienten war diese Nebenwirkungen nach den ersten vier Tagen, trotz der sich rasch steigenden Hexanicit-Gaben verschwunden, nur bei zwei Personen blieben sie bis zum Ende des Versuches in leichter Form bestehen.

Ronicol time-span^R

Die Versuche mit Ronicol-time span^R wurden an 12 Versuchspersonen durchgeführt, wobei zwei Patienten einen Ausgangswert des Gesamtcholesterins über 300 mg% zeigten. Im übrigen betrug der durchschnittliche Ausgangswert 271 mg%, der Wert nach Verabfolgung von insgesamt je 6,6 g im Verlauf einer Woche 242 mg%. Das Serumcholesterin des einen der beiden Patienten mit erhöhtem Ausgangswert, sank während der Behandlung von fast 350 mg% auf 250 mg% ab. Insgesamt ist die erreichte durchschnittliche Senkung des Gesamtcholesterins um 11 % bei den gegebenen Versuchsbedingungen als gut zu bezeichnen und entspricht in etwa den Langzeitversuchen.

Die Begleiterscheinungen, die bei der Gabe von Ronicol^R auftraten, waren erheblich stärker als bei Hexanicit^R. Bei allen Versuchspersonen traten in den ersten Tagen heftige Hauterscheinungen auf, auch wurde über Übel-

keit und "schlechten Geschmack im Mund" geklagt. Die Nebenwirkungen nahmen zwar ab, verschwanden aber wegen der Kürze des Versuches nicht ganz.

Niconacid^R

Der Kurzversuch mit Niconacid^R, der an 8 normocholesterinämischen und 2 leicht hypercholesterinämischen Patienten durchgeführt wurde, konnte wegen der überaus heftigen Nebenwirkungen nicht wie gewünscht beendet, so daß wir statt der vollen Dosis von 4 g pro Tag nur bis zu 1,25 g pro Tag steigern konnten. Der Serumcholesterinspiegel, dessen durchschnittlicher Ausgangswert bei 249 mg% lag, wurde durch die wieder im Verlauf einer Woche verabfolgte Gesamtmenge von 6,6 g nicht beeinflußt.

Bezüglich der Verträglichkeit der Nicotinsäure konnten die bereits aus den Langzeitversuchen gewonnenen Erfahrungen bestätigt werden. Auch hier konnten die Nebenwirkungen durch ein vorsichtiges Einschleichen und durch gleichmäßige Verteilung der gesamten Tagesmenge auf möglichst viele kleine Portionen, stark abgemildert werden.

Abbildung 20 zeigt eine graphische Zusammenfassung der Ergebnisse des Kurzzeitversuches. (Tab. 5)

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Wirkung verschiedener Medikamente auf den normalen und erhöhten Blutcholesterinspiegel in Kurz- und Langzeitversuchen zu erproben.

Von sechs verwendeten Medikamenten waren nur Nicotinsäure (Niconacid^R) und ein Alkohol der Nicotinsäure, daß β -Pyridylcardinol (Ronicol time-span^R) in der Lage, den Cholesterinspiegel eindeutig zu senken.

Unter den besonderen Bedingungen der Kurzversuche, bei denen die Nicotinsäure wegen der starken Nebenwirkungen nicht voll dosiert werden konnte, zeigte nur Ronicol time-span^R eine Wirkung.

Während Ronicol time span^R und Nicotinsäure stark und mäßig erhöhte Serumcholesterinspiegel senken konnten und diese Senkung auf normale Werte im Langzeitversuch durch eine Dauertherapie auch aufrechterhalten werden konnte, konnte mit den anderen vier Präparaten keine cholesterinspiegel-senkende Wirkung erzielt werden. Es gelang noch nicht einmal die Erhaltung eines durch Nicotinsäure oder Ronicol time-span^R normalisierten Cholesterinspiegels.

Die beiden wirksamen Präparate führten zwar zu ausgeprägten Nebenwirkungen (während die vier weniger wirksamen Präparate im allgemeinen gut vertragen wurden), aber bei einschleichender Dosierung konnte das Auftreten der subjektiv unangenehmen Symptome abgemildert werden. In der Regel verschwanden diese Erscheinungen nach einer gewissen Gewöhnungszeit völlig.

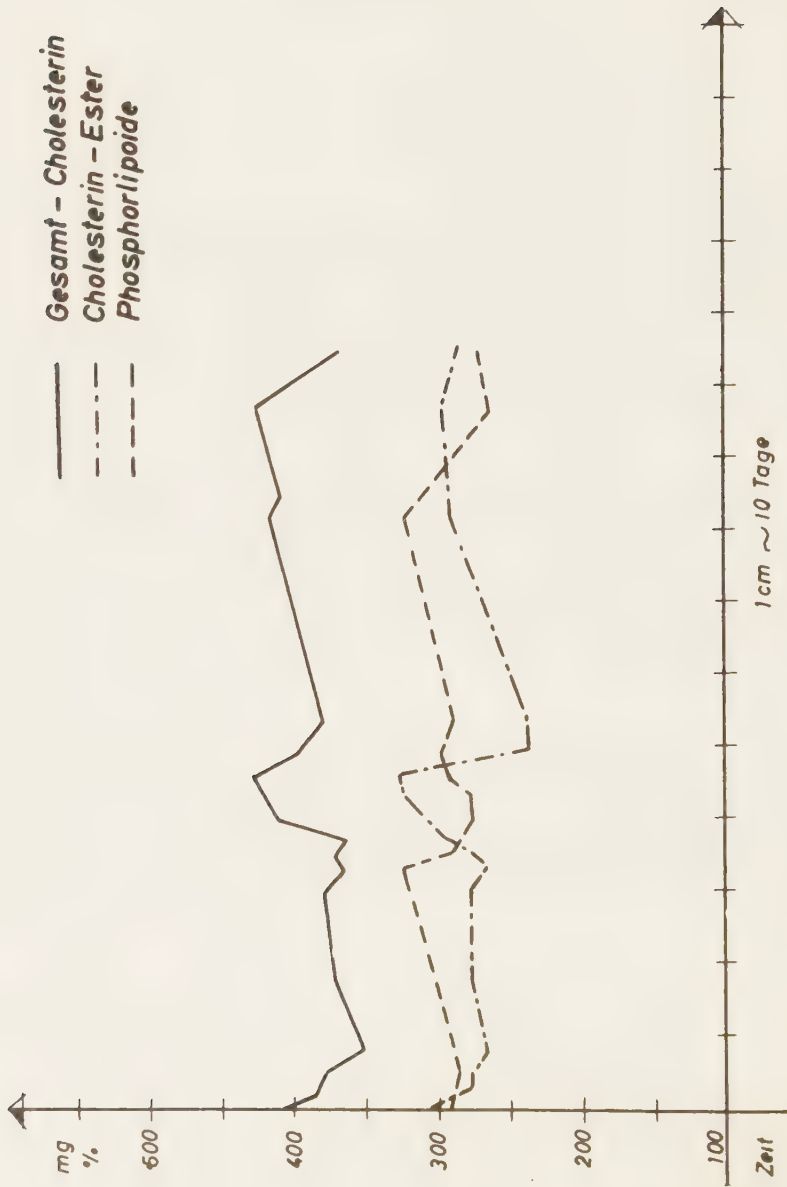


Abb. 1

Serumlipoidwerte der Patientin R. während der Behandlung
mit Essentielle Nattermann^R.

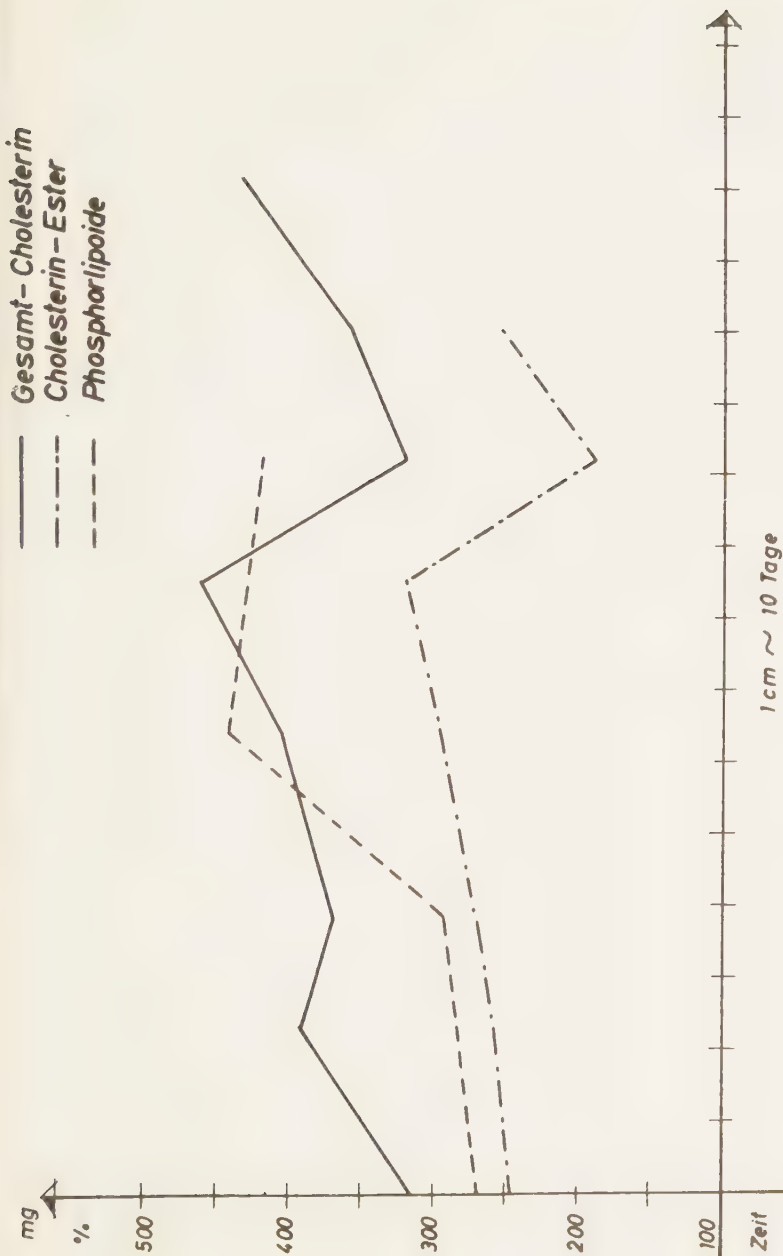


Abb. 2

Serumlipoidwerte der Patientin R. während der Behandlung mit Merell 29R.

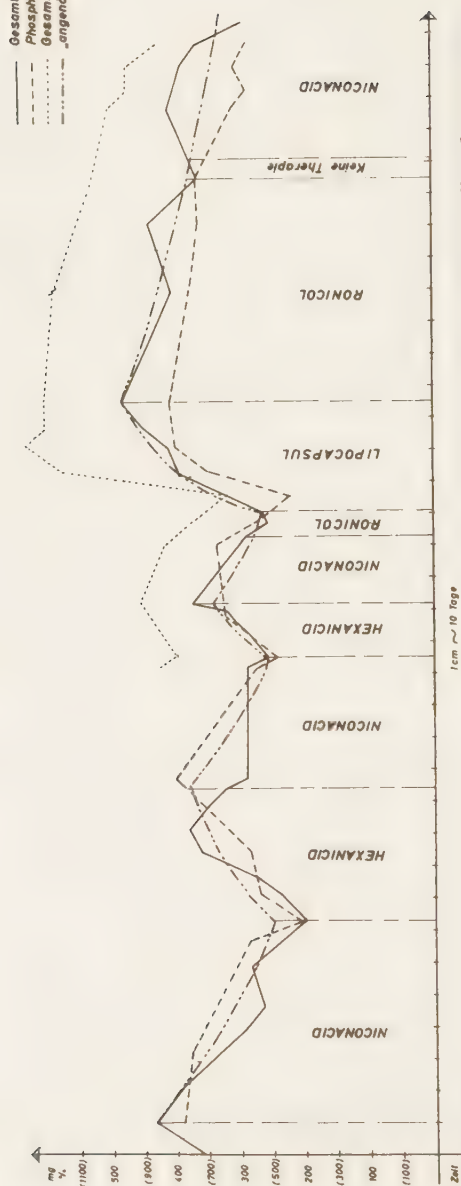


Abb. 3

Serumlipoidwerte der Patientin R. während der Behandlung mit Niconacid^R, Hexanicit^R, Lipo-capsul^R und Ronicol time span^R.

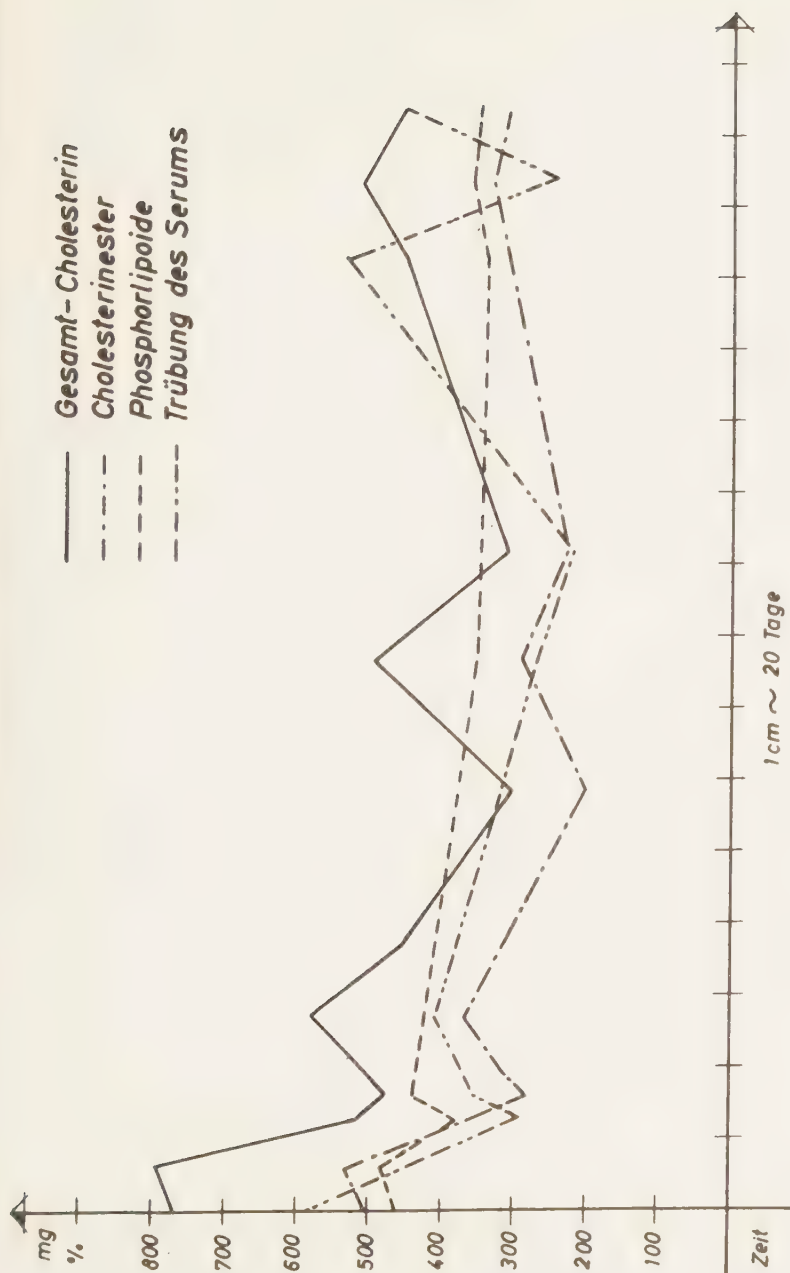


Abb. 4

Serumlipidwerte des Patienten S. während der Zeit, in der nur eine fettarme Diät empfohlen wurde.

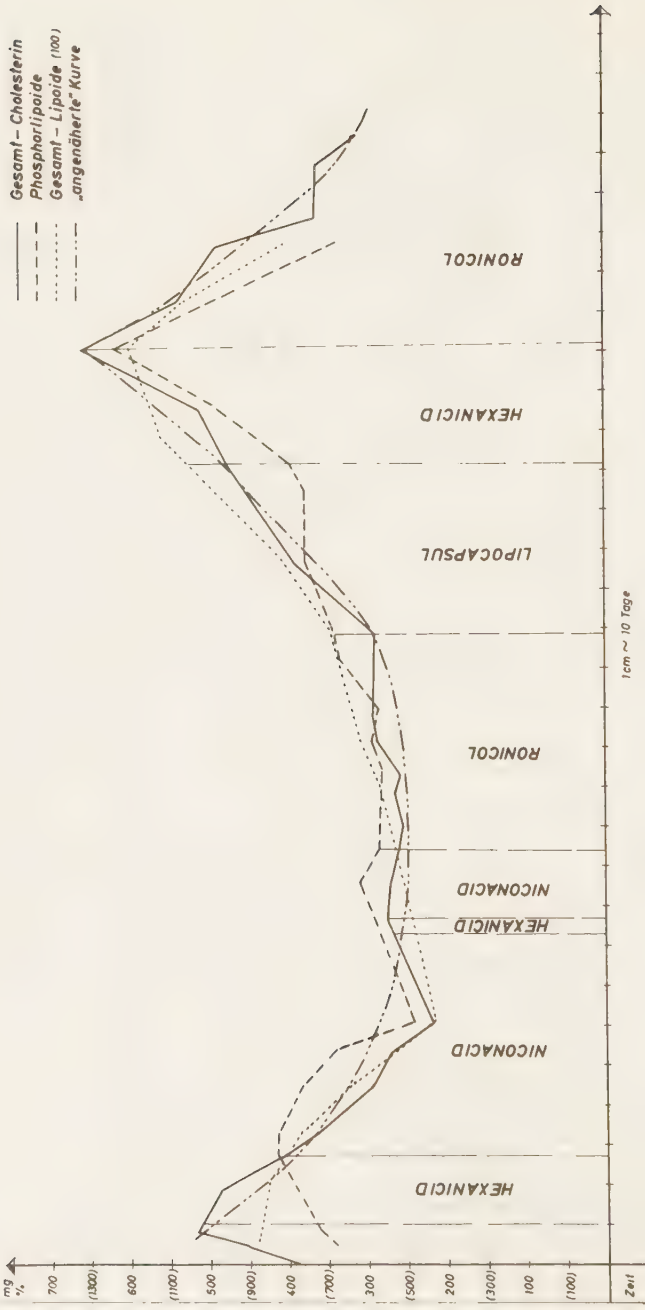


Abb. 5

Serumlipoidwerte des Patienten S. während der Behandlung mit Niconacid^R, Hexanacid^R, Lipo-capsul^R und Ronicol time span^R.

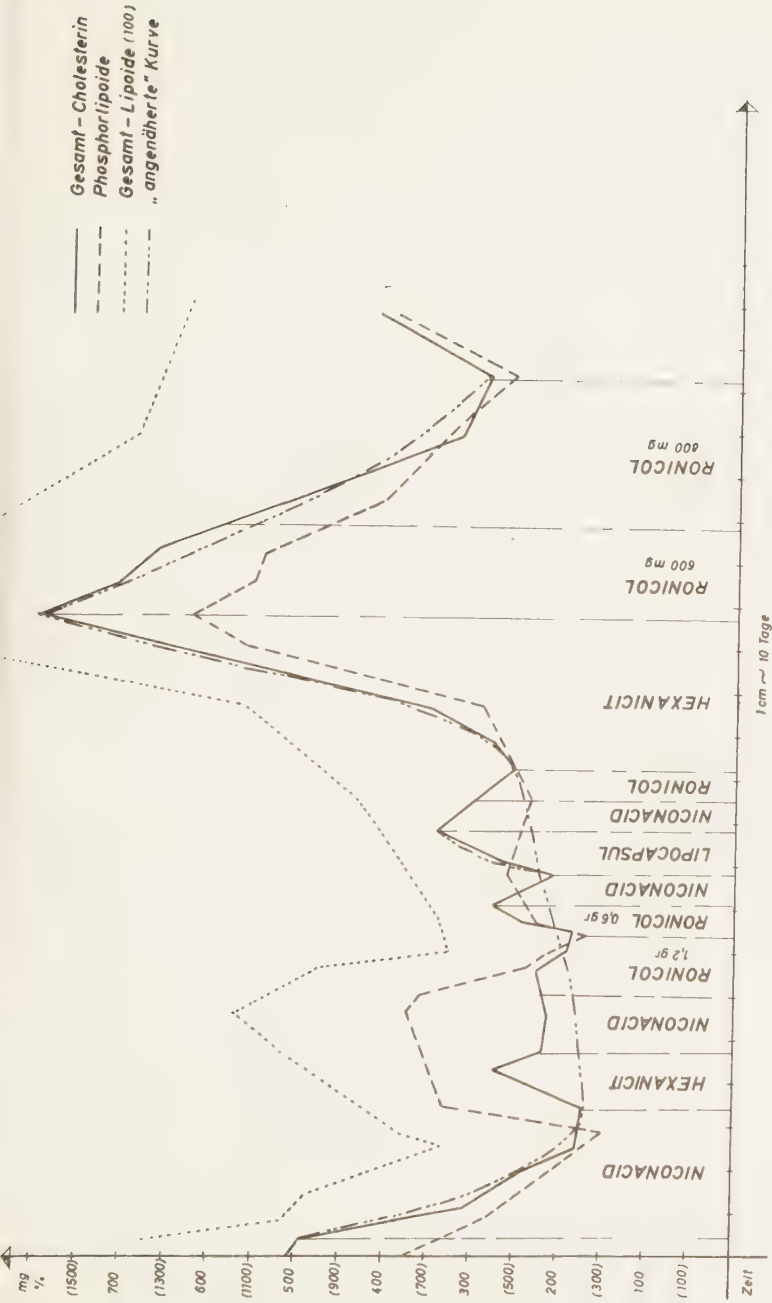


Abb. 6

Serumlipoidwerte des Patienten P. während der Behandlung mit Niconacid^R Hexanicit^R und Ronicol time span^R

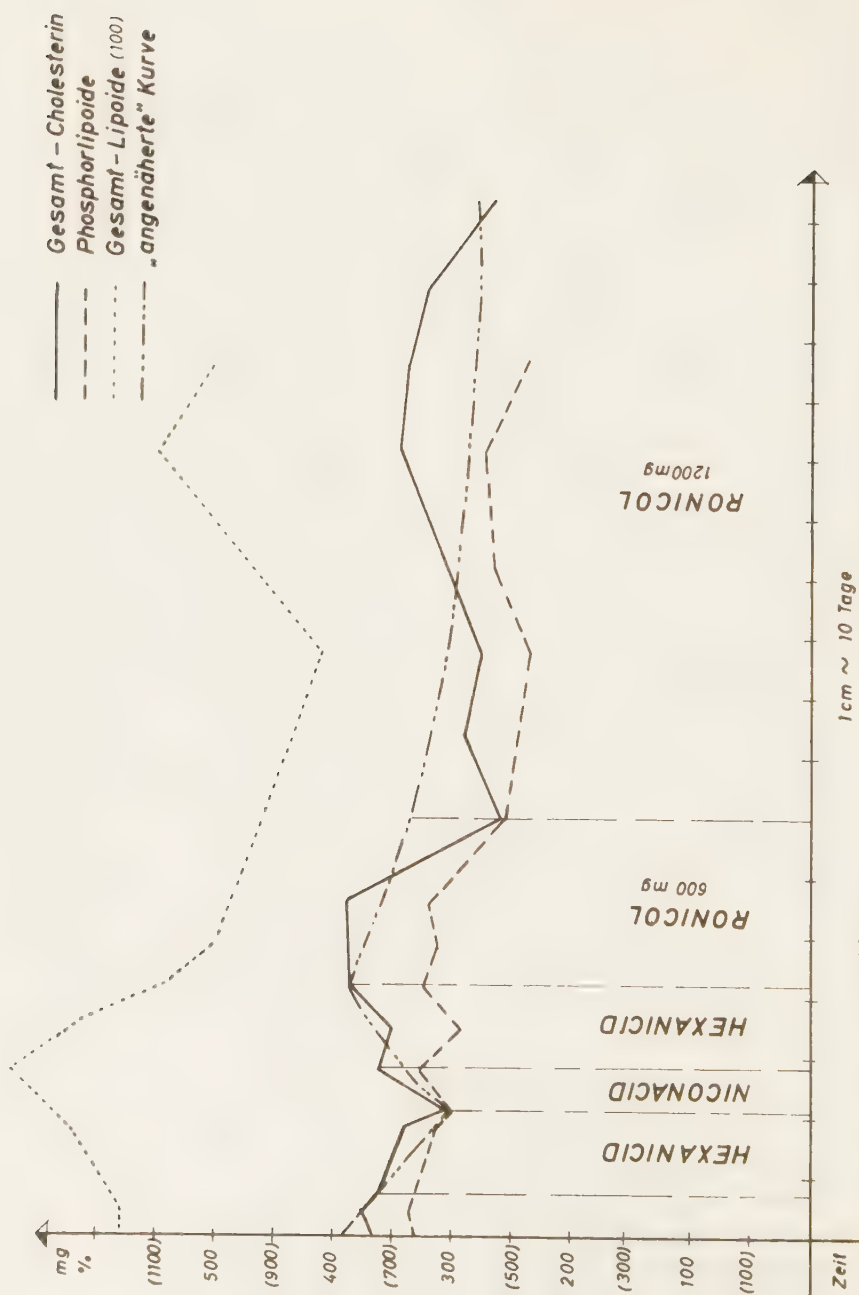


Abb. 7

Serumlipoidwerte des Patienten K. während der Behandlung mit Hexanacid^R und Ronicol time span^R.



Abb. 8

Serumlipoidwerte des Patienten F. während der Behandlung mit Niconacid^R und Ronicol time span^R.

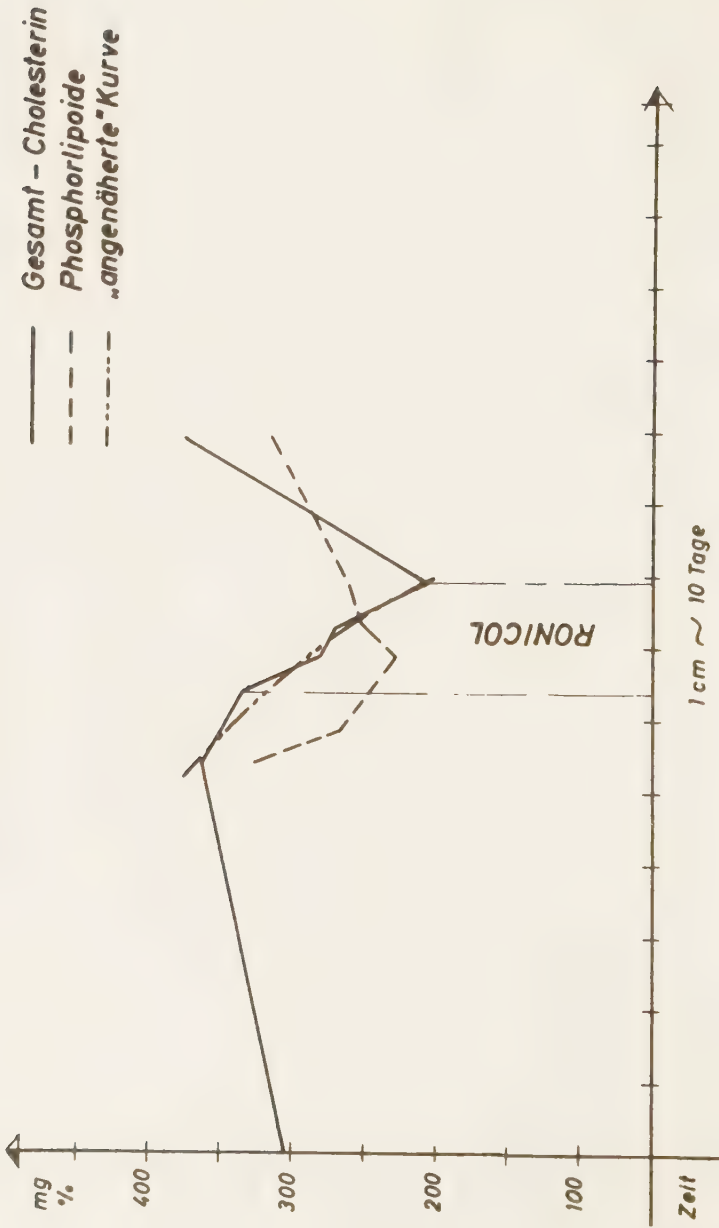


Abb. 9

Serumlipoidwerte des Patienten A. während einer 14 tågigen Behandlung mit Ronicol time span^R.

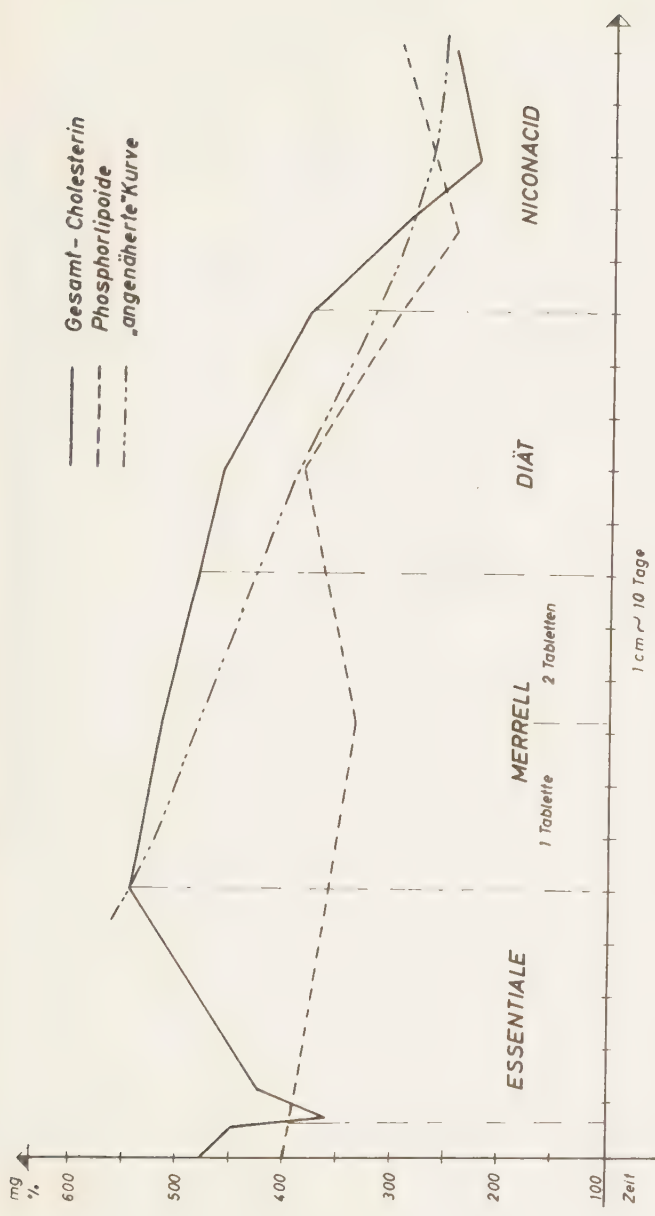


Abb. 10

Serumlipoidwerte der Patientin B. während der Behandlung mit Essentiale Nattermann^R, Merrell 29^R, und Niconacid^R.

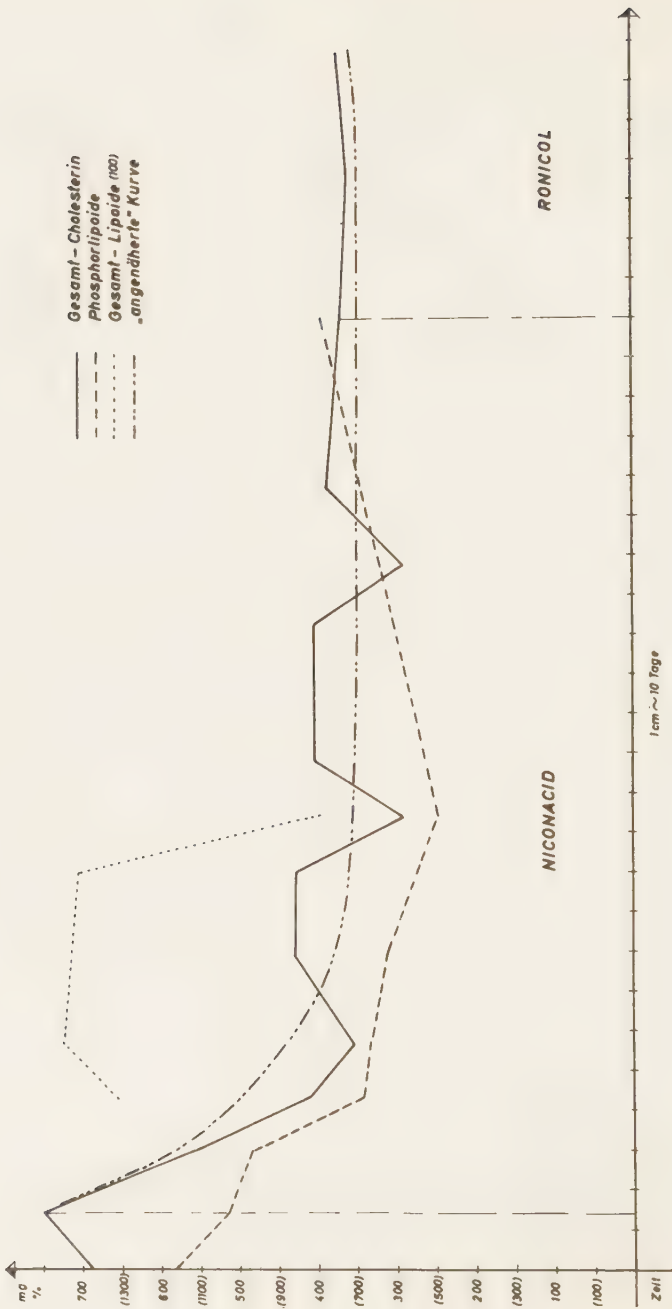


Abb. 11

Serumlipidwerte der Patientin Rei. während der Behandlung mit Niconacid^R und Ronicol time span^R.

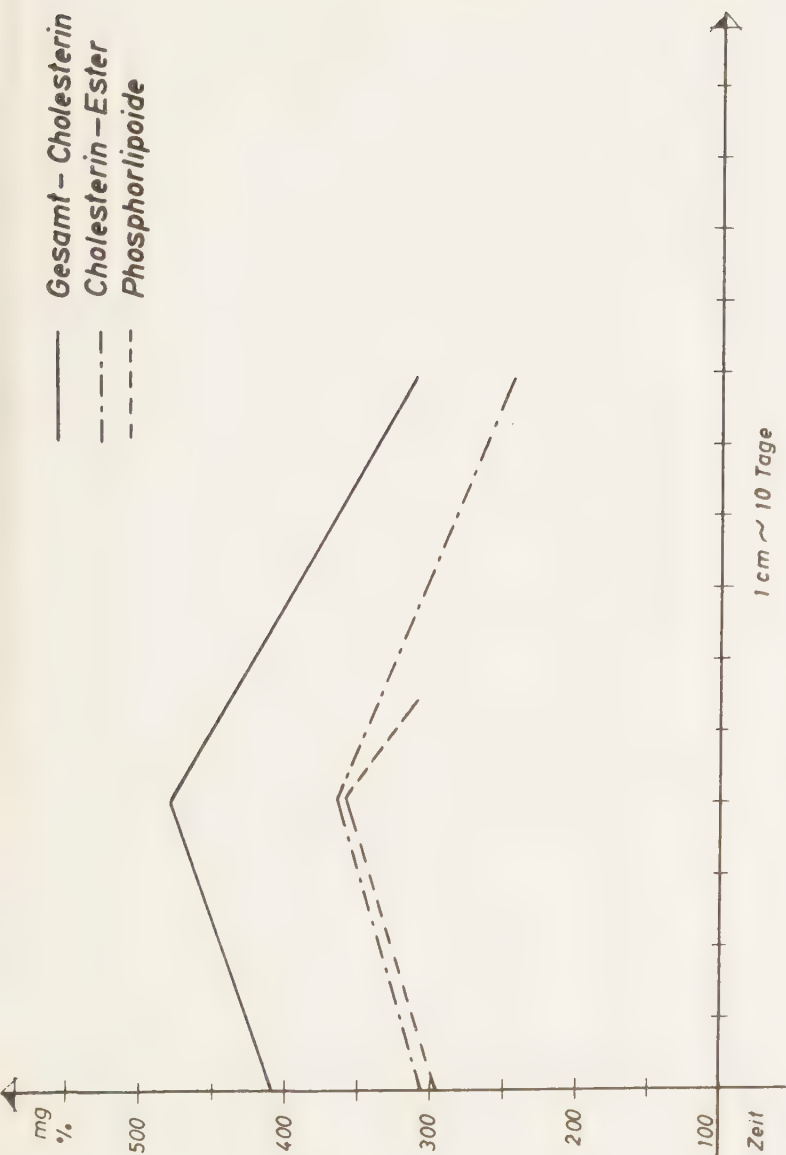


Abb. 12

Serumlipoidwerte der Patientin W. während der
Behandlung mit Merrell 29R

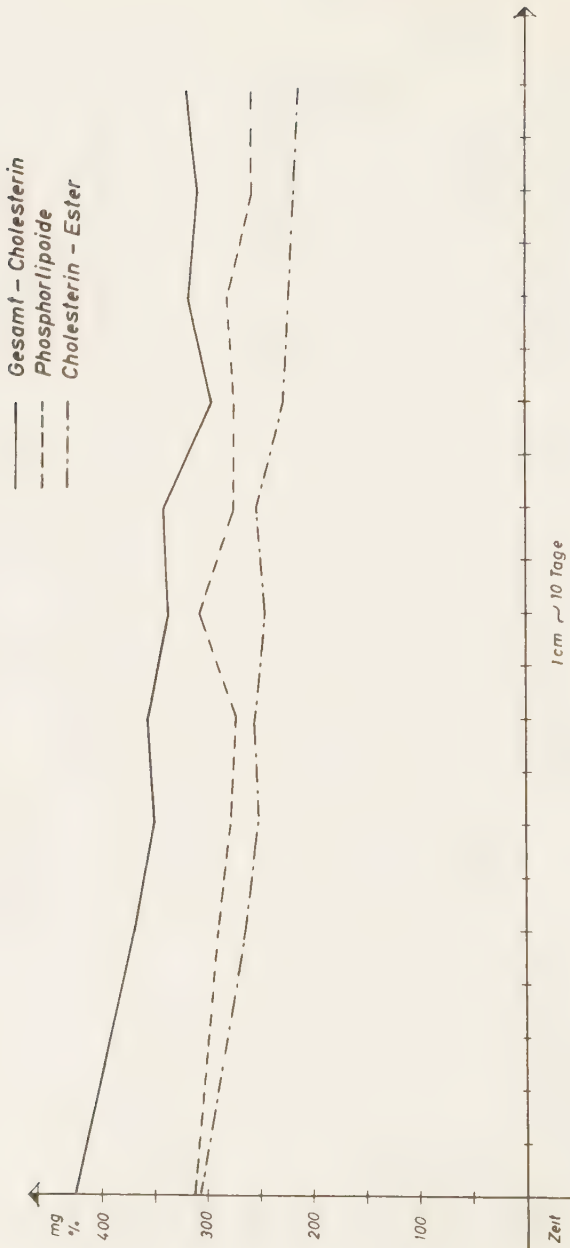


Abb. 13

Serumcholesterin- und Phospholipoidwerte der Patientin W. während der Behandlung mit Essentielle Nattermann^R.

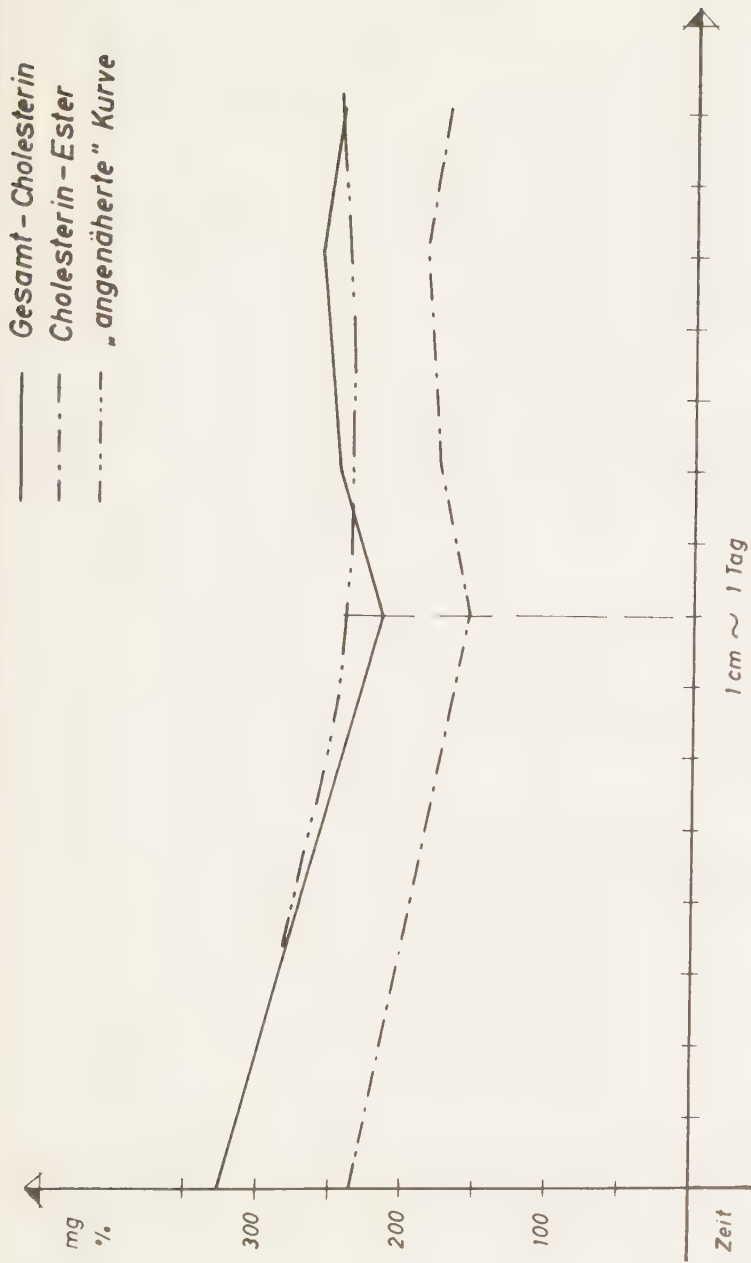


Abb. 14

Serumcholesterinwerte des Patienten K. während der Behandlung mit Essentiale Nattermann^R.

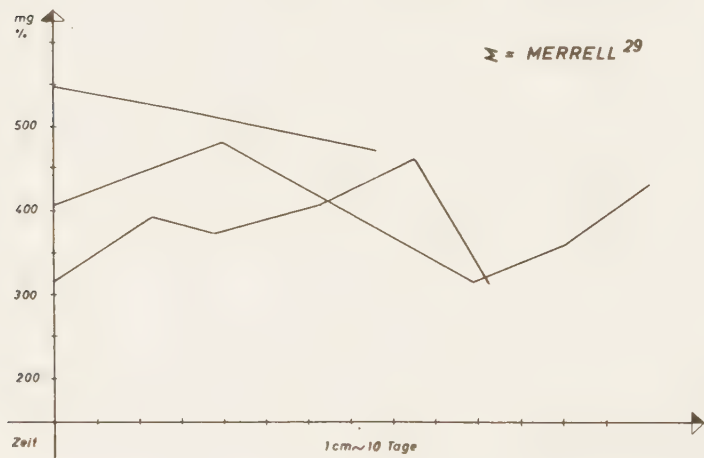
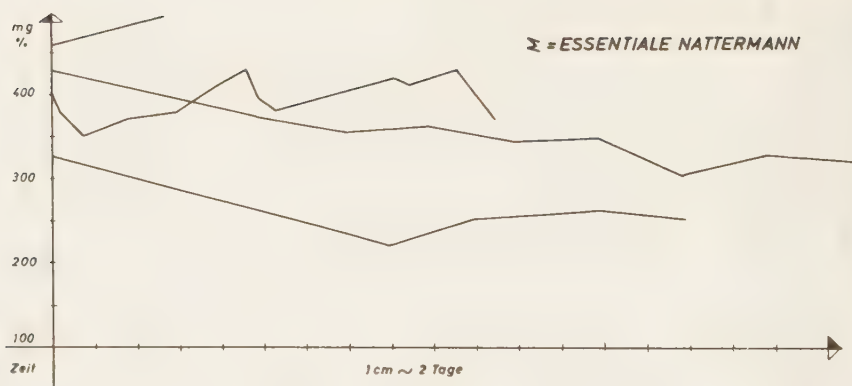


Abb. 15

Sammelkurve des Verlaufes der Serumcholesterinwerte während der Behandlung mit Merrell 29^R und Essentiale Nattermann^R.

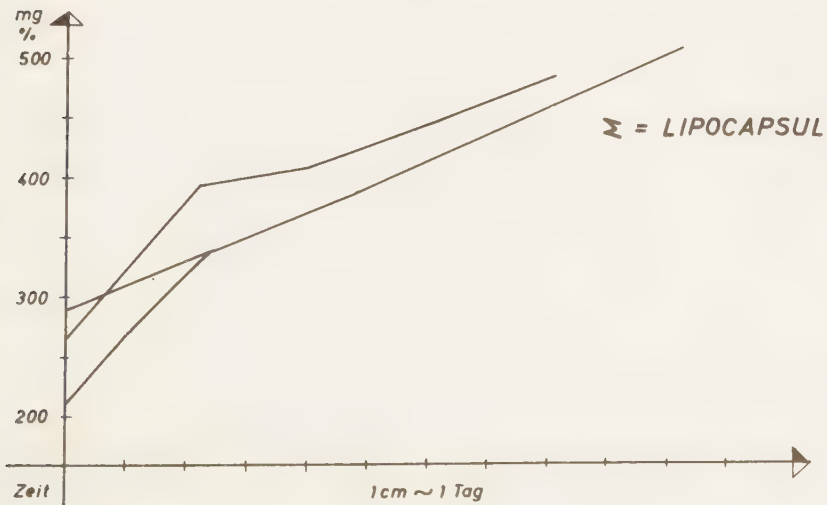


Abb. 16

Sammelkurve des Verlaufes der Serumcholesterinwerte während der Behandlung mit Hexanicit^R und Lipocapsul^R.

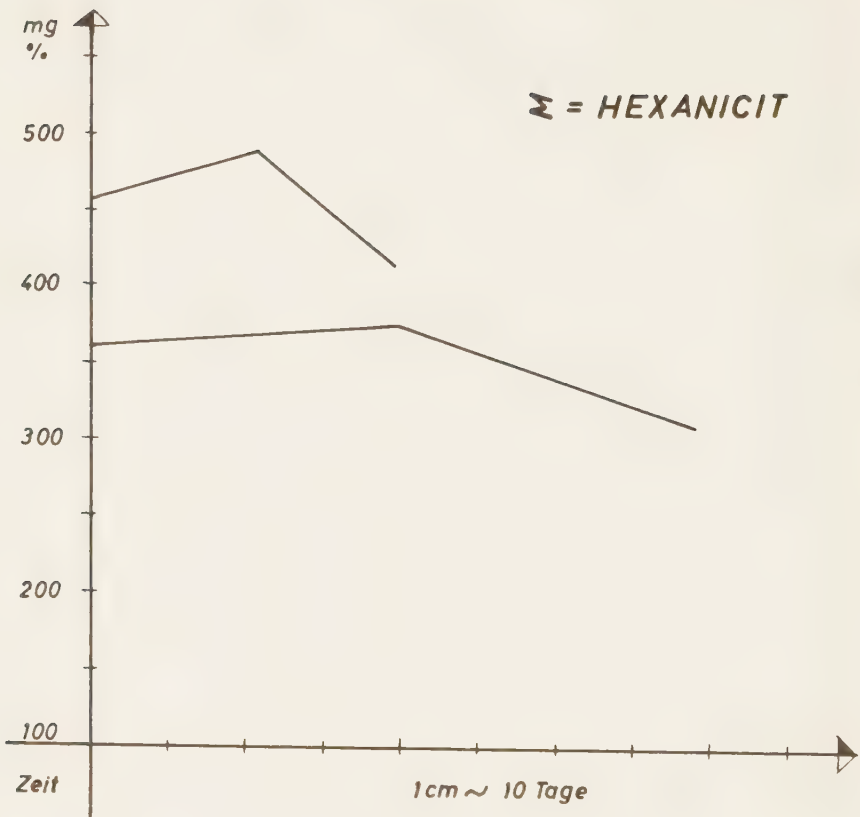
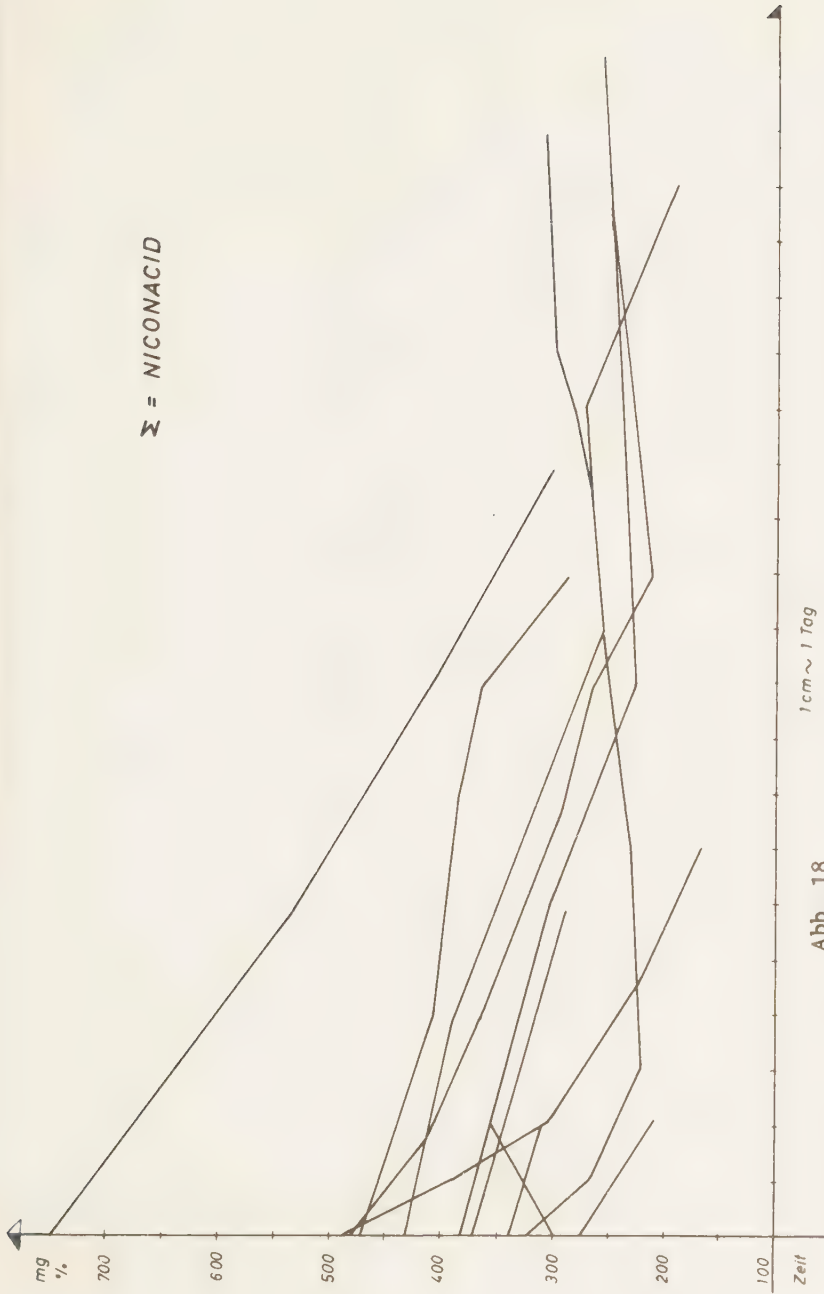


Abb. 17

Sammelkurve des Verlaufes der Serumcholesterinwerte während der Therapie mit Hexanicit^R bei vorher unbehandelten Patienten.

Σ = NICONACID



1 cm ~ 1 Tag

Abb. 18

Sammelkurve des Verlaufes der Serumcholesterinwerte während der Behandlung mit Niconacid^R.

Σ = RONICOL

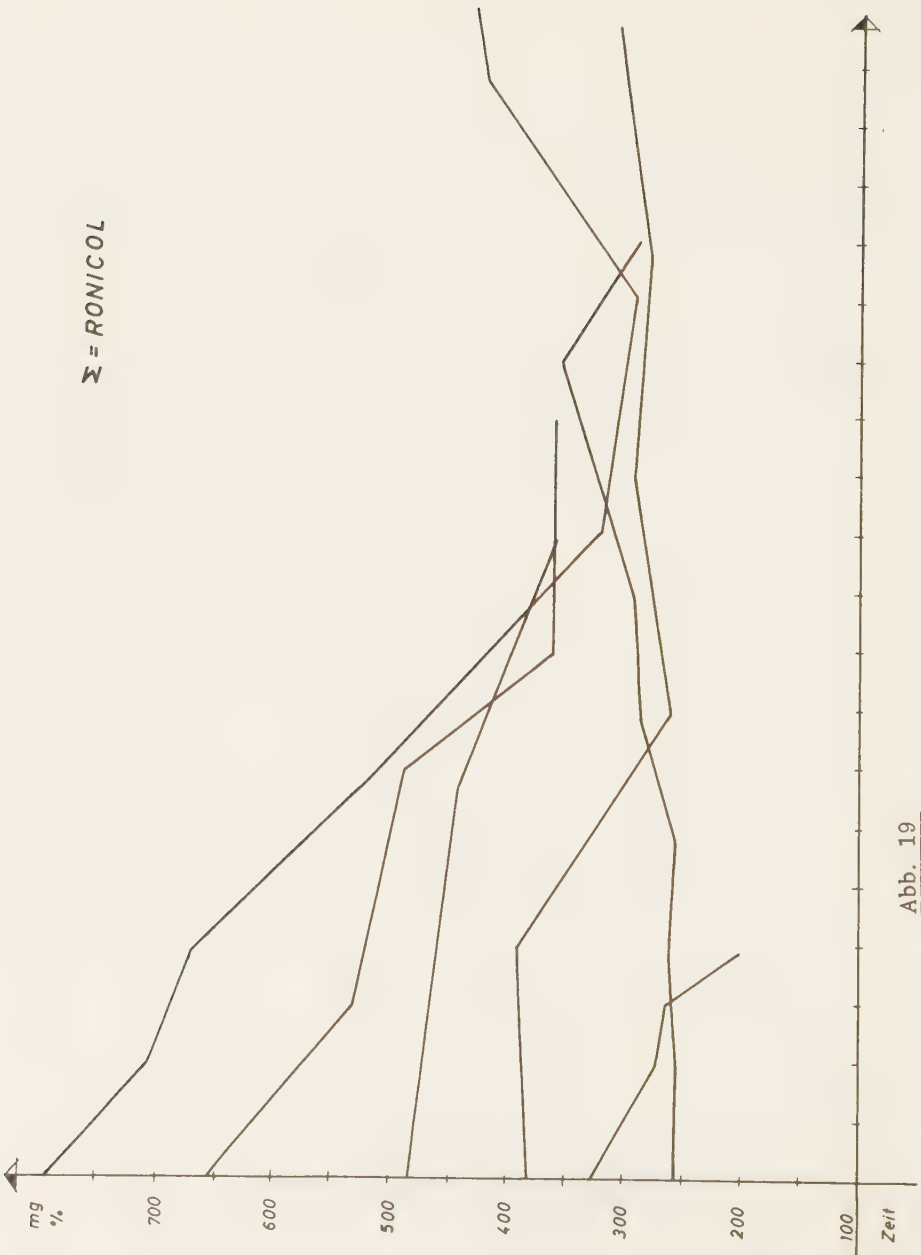


Abb. 19

Sammelkurve des Verlaufes der Serumcholesterinwerte während der Behandlung mit Ronicol time span^R.

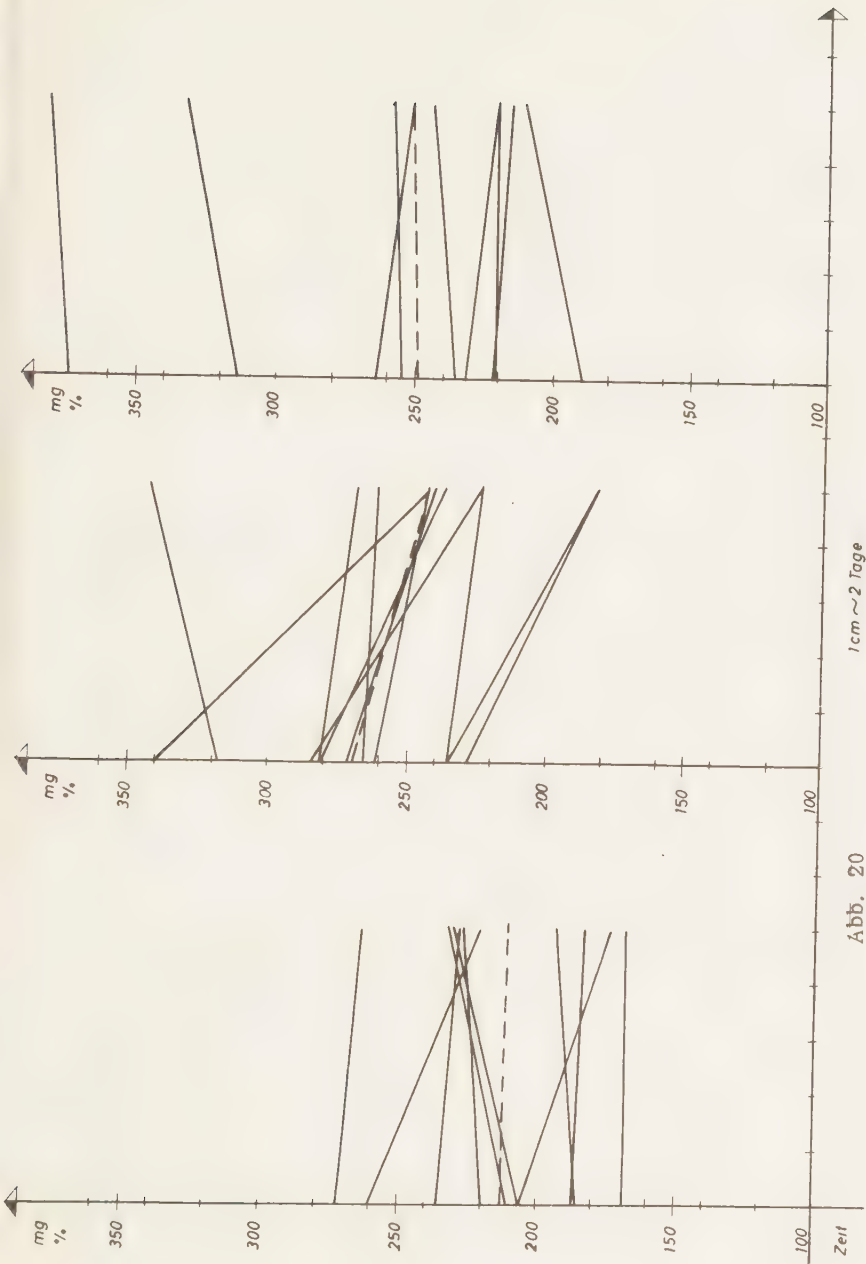


Abb. 20

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
des Kurzzeitversuches.

ESSENTIALE MERRELL 29 NICONACID HEXANICID LIPOCAPSUL RONICOL
NATTERMANN

10 ccm	2 Tabl.	4 g	4,5 g		1,2 g
1 Ampulle		16 Tabl.	9 Tabl.	9 Tabl.	8 Tabl.

Tabelle 1

Maximale tägliche Dosierung der einzelnen Medikamente.

Tabelle 2

Mittelwert der Chol-Wert direkt Endwert in mg% " in %
 Kontrollunters. v. d. Therapie in mg%
 v. d. Therapie (mg %)

<u>Patientin R.</u>					
Essentiale Natter-	459	407	366	- 41	-10,07
mann Merell 29		366	434	+ 68	+18,3
Niconacid		434	250	-184	-42,3
		375	260	-115	-31
		340	277	- 63	-18
Hexanicit		250	375	+125	+50
		260	340	+ 80	+31
Lipocapsul		265	484	+219	+82,6
Ronicol time-span		484	380	-104	-21,5
<u>Patient S.</u>					
Nicoanacid	778	390	255	-135	-26,5
Hexanacid		495	390	-105	-21
		(ohne vorherige Therapie)			
		475	660	+185	+39
Lipocapsul		290	475	+185	+64
Ronicol time-span		250	290	+ 40	+16
		660	305	-355	-54
<u>Patient A.</u>					
Ronicol time-span	328	315	205	-110	-35
<u>Patient P.</u>					
Niconacid	503	498	172	-326	-65
Hexanacid		254	800	+546	+215
Lipocapsul		211	344	+133	+63
Ronicol time-span		800	291	-509	-63,6

zu Tabelle 2:

		Mittelwert der Chol-Wert direkt		Endwert in mg%	in %
		Kontrollunters. v. d. Therapie	v. d. Therapie (mg%)	in mg%	
<u>Patient K.</u>					
Hexanicit	368	360	305	- 55	-15,3
		(ohne vorherige Therapie)			
		340	385	+ 45	+13
Ronicol time-span		385	280	-105	-27,3
<u>Patientin B.</u>					
Essentiale Nattermann 548		450	547	+ 87	+21,5
Merell 29		547	430	-117	-21
Niconacid		325	260	- 65	-20
<u>Patient F.</u>					
Niconacid (1,2 g)	291	259	319	+ 60	+23
Ronicol time-span		319	196	-123	38,5
<u>Patientin Rei.</u>					
Niconacid	718	749	350	-399	-53
Ronicol time-span		350	350	+ 0	+ 0
<u>Patient Kö.</u>					
Essentiale Nattermann 270		240	245	+ 5	+2,1
<u>Patientin W.</u>					
Essentiale Nattermann 430		427	320	-107	-25
Merell 29		410	312	- 98	-23,9

Tabelle 3

[illegible]

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahrens, E. A.: J.A.M.A., 170, (1959), 2198
2. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic: (1962)
3. Hollander, W., Clin. Res., 7, (1959), 276
Chobian, A.V. und
Burrows, B.A.:
4. Knüchel, F.: Klinische und biochemische Untersuchungen über die Wirkung von TPN
5. Steinberg, D., Drugs Affecting Lipid Metabolism
Avigan, J.: S 132 - 141
6. Kinsell, L.W., J. clin. Enocr., 12, (1952), 909
Pattridge, J.,
Boling, L.,
Morgan, S., und
Michaels, G.:
7. Dornbusch, S., Med. Welt, 33/34, (1960), 1685
Zielke, A.:
8. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie S 127
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961
9. Moller, K.O.: Pharmakologie S. 613
Benno Schwabe Verlag, Basel/Stuttgart
1961
10. Altschul, R.: Z. Kreislaufforschung,
45, (1956), 573

24. Sperry, W.M.: Lipid Analyses in: Methods of Biochemical Analyses, Vol. 2 (1955)
25. Zaak, B., Amer. J. clin. Path.
Dichenman, R.C., 24, (1954) 1307
White, E.G.,
Burnett, H. und
Cherney P.J.:
26. Barlett, G.B.: J. biol. Chem. 227 (1957) 936
27. Zöllner, N., Ztschr. ges.exper. Med. 135, (1962),
Kirsch, K.: 545 - 561

LEBENS LAUF

Als Tochter des Forstmeisters Konrad Wernekke und seiner Ehefrau Gunhild geb. Vowinckel wurde ich, Gudula Wernekke, am 2.5.1939 in Starnberg geboren.

Von 1945 - 1948 wurde ich privat unterrichtet.

Von 1948 - 1958 besuchte ich die Oberrealschule in Starnberg, wo ich 1958 mein Abitur ablegte.

Im Herbst 1958 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Im Frühjahr 1961 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Auch die klinischen Semester studierte ich in München, wo ich im Dezember 1964 mein medizinisches Staatsexamen bestand.

Von Februar 1965 - Februar 1966 arbeitete ich als Medizinalassistentin an den städtischen Krankenanstalten in Bayreuth, zunächst an der internen Abteilung, dann an der gynäkologischen Abteilung.

Von März 1966 - September 1966 war ich ebenfalls als Medizinalassistentin, auf der kinderchirurgischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses München tätig. Seit 1. September 1966 bin ich an der 1. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing beschäftigt.

Herrn Professor Dr. N. Zöllner möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der Dissertation und für Rat und Hilfe, die er mir gewährte, meinen herzlichen Dank aussprechen.

